

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

142

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean VIGNALOU

Né le 17 septembre 1910, à Paris

LA TYRAMINE
AU COURS DES
AFFECTIONS HÉPATIQUES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

Travail de la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine
(Professeur Maurice LOEPER)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean VIGNALOU

Né le 17 septembre 1910, à Paris

LA TYRAMINE
AU COURS DES
AFFECTIONS HÉPATIQUES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSUS.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HASARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obs étrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON PÈRE LE DOCTEUR VIGNALOU

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER

Médecin Honoraire de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINARD

Médecin de l'Hôpital Cochin

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEVESQUE

Médecin de l'Hospice de la Salpêtrière

MONSIEUR LE DOCTEUR E. PICHON

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

- 1928-1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Externat :

1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOCQUOT
1931. MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND
1932. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER
1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Internat provisoire :

1933. MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
1933-1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Internat :

1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BASSET
1935-1936. MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER
1936-1937. MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINARD
MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEVESQUE
MONSIEUR LE DOCTEUR E. PICHON
1937-1938. MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER
MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND
1938-1939. MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE BARIÉTY

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR ROGER DE BRUN DU BOIS NOIR

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS R. C. MONOD, J. GOSSET,
AMELINE

Chirurgiens des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS PERRAULT, COTTET,
VIALARD, POUMEAU-DELILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. LEBRET

LA TYRAMINE

AU COURS DES AFFECTIONS HÉPATIQUES

I

Introduction.

La tyramine, identifiée en 1885 par Schmidt et Nasse, n'est en réalité connue que depuis une trentaine d'années. Un grand nombre de travaux ont précisé son origine, sa formation, ses propriétés chimiques et pharmacodynamiques.

Mais la recherche de cette substance dans l'organisme est assez récente. Il était nécessaire de posséder une technique de dosage suffisamment précise.

M. le Pr. Loeper et ses collaborateurs ont été des premiers, en France, à mettre au point une méthode d'identification de cette substance, et à étudier le rôle de la tyramine dans certaines manifestations pathologiques.

Depuis plusieurs années, notre Maître, M. le Pr. Loeper, « a montré qu'en physiologie comme en pathologie, dans la « genèse d'un trouble comme dans l'entretien d'une fonction, « un produit spécifique est l'intermédiaire entre le processus « morbide et la réaction constatée. C'est ici un corps toxique « et c'est là une hormone glandulaire, mais c'est toujours un « produit chimique ».

Cette idée si féconde de la « spécificité chimique en sémiologie », a inspiré ses travaux sur l'aminémie au cours de certaines affections, dont elle explique en partie les symptômes.

M. le Pr. Loeper a bien voulu nous confier le soin de colli-

ger les résultats qu'il a obtenus dans l'étude de la tyraminémie des hépatiques et de les confronter avec les observations cliniques.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre respectueuse et profonde gratitude.

Il nous est particulièrement agréable de remercier M. le Pr. Agrégé Lemaire, qui nous est un guide précieux pour les expériences que nous poursuivons actuellement sous sa direction, avec l'aide amicale de M. le Dr Cottet.

Nous sommes très reconnaissant à M. le Dr Perrault des conseils qu'il nous a donnés, des encouragements qu'il nous a prodigués.

M. le Dr Lesure et M. Thomas ont pratiqué les multiples dosages sur lesquels sont basées nos conclusions, et ce travail leur doit beaucoup.

* * *

La tyramine est une base aminée toxique dérivée de la tyrosine, acide aminé indispensable à la nutrition. Le foie étant l'agent principal de son métabolisme, l'étude de la tyraminémie fournira un nouveau test d'exploration de la fonction protéique. Son taux dans le sang, assez variable au cours des affections hépatiques, constitue un facteur pronostique intéressant ; c'est aussi un élément pathogénique, qui nous paraît responsable, en particulier, de certaines manifestations vasculaires.

Dans une première partie, nous rappellerons d'abord très brièvement :

- les méthodes actuelles d'exploration de la fonction protéique du foie ;
- les propriétés de la tyrosine, substance mère de la tyramine.

Puis nous étudierons :

- la tyramine : son origine, ses propriétés pharmacodynamiques, les modifications que lui fait subir la cellule hépatique, les méthodes de dosage.

Nous exposerons enfin les observations que nous avons recueillies à la Clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, et les conclusions qu'il nous semble permis d'en tirer.

II

Vue générale des principales méthodes d'exploration de la fonction protéique du foie.

Le foie, par ses multiples fonctions, intervient certainement et de façon prépondérante dans la régulation du métabolisme général ; l'exploration fonctionnelle du foie est donc à juste titre une des préoccupations essentielles du médecin.

L'étude de la fonction sucrée qui a donné lieu à de très nombreux travaux conduit à des résultats généralement dignes de créance. Celle de la fonction lipidique n'est encore qu'à l'état d'ébauche ; celle de la fonction protidique est en plein développement. Et il semble qu'en raison de la variété des corps, utilisables ou toxiques, auxquels elle donne naissance, on doive lui attribuer la majeure importance. Mais les résultats acquis à ce jour sont bien maigres.

On s'est attaché à approfondir le métabolisme des protéines en partant des albumines alimentaires et en suivant la molécule dans ses dislocations successives : c'est ainsi qu'à l'ancien rapport de l'azote total à l'urée, dit *rapport azoturique*, de nouveaux rapports, de *l'urée à l'ammoniaque* et *aux dérivés aminés*, ont été substitués. Puis, après certains auteurs étrangers, Chabrol fixa son attention sur la tyrosine, et proposa comme test l'établissement de *l'index tyrosine*, dont les variations semblent marcher de pair avec la gravité de la maladie.

La tyramine, si elle dérive de la tyrossne, en diffère pro-

fondement. En effet, alors que la tyrosine est un acide aminé, dépourvu de toute nocivité, indispensable à la croissance, à l'édification cellulaire, la tyramine base aminée est toxique, douée d'actions physiologiques nombreuses et importantes.

La *tyraminémie* a été peu étudiée : notre but est de montrer ici l'importance qu'elle peut avoir non seulement en tant que moyen d'appréciation du fonctionnement hépatique, mais encore en tant qu'intermédiaire chimique entre la maladie causale et certains symptômes qu'elle peut déterminer.

Mais auparavant, pensons-nous utile de rappeler successivement les principaux tests d'exploration de la fonction protéique retenus jusqu'ici.

Le rôle du foie est multiple et nous nous permettrons de rappeler très brièvement et sommairement les grandes lignes du métabolisme azoté dans la glande hépatique :

1° Le foie *détruit* les protides, les clive, et le terme est constitué par les acides aminés, l'urée.

2° Il réalise la *synthèse* de certaines substances albuminoïdes, par exemple : acides aminés, protides plus complexes.

3° Il *neutralise*, par divers procédés (acétylation, sulfoconjugaïson), certains produits nocifs.

4° Enfin, le foie possède une fonction d'arrêt et une fonction d'élimination.

On peut donc, très schématiquement, reconnaître à la cellule hépatique un double rôle dans le métabolisme protéique : il arrête, fixe les albumines du sang puis les transforme en éléments directement assimilables, ou, au contraire, en produits de déchet destinés à être éliminés par les reins.

De là, une double orientation des méthodes d'exploration fonctionnelle.

I. — Epreuves étudiant le rôle de fixation du foie.

La fixation par le foie des substances protéiques d'origine alimentaire correspond à sa *fonction protéopexique*.

Si le rôle d'arrêt que doit jouer la cellule hépatique s'avère insuffisant, ces produits, incomplètement transformés, pénétreront dans le sang où ils peuvent produire des désordres plus ou moins importants. Ce sont ces perturbations que cherche à mettre en évidence l'épreuve d'hémoclasie digestive de Widäl. Abrami et Iancovesco.

Après ingestion de 200 gr. de lait, on étudie la leucocytose sanguine toutes les 20 minutes pendant 1 heure 1/2.

L'apparition d'une importante leucopénie serait pour ces auteurs un signe primordial de choc hémoclasique traduisant l'insuffisance du clivage hépatique.

Malgré un fondement physiologique indiscutable cette épreuve est, cependant, d'une telle sensibilité que son interprétation, dans de nombreux cas, est pour le moins difficile. Il en est de même de l'épreuve de Popper et Kreindler (dosage des albumines plasmatiques et étude de la vitesse de sédimentation globulaire) et du dosage des albumoses (Mauriac, Piéchaud et Aubertin) ou des peptones (Roger), proposées dans le même but.

II. — Troubles portant sur le rôle de transformation du foie.

Les transformations subies par les albumines alimentaires dans le foie peuvent être résumées de la façon suivante : l'élaboration intestinale donne d'abord des albumoses et des peptones qui, par morcellement, aboutissent au stade de polypeptides puis d'acides aminés. Ceux-ci subissent alors dans le foie une désamination qui les transforme en ammoniacque et en corps cétoniques. L'ammoniacque donnera l'urée éliminée par le rein, et les corps cétoniques seront brûlés, partie par les tissus, partie par le foie.

On comprend ainsi qu'une insuffisance hépatique engendre : d'une part une augmentation des polypeptides et des acides aminés circulant (par insuffisance de clivage), et d'autre part une augmentation de l'ammoniacque (non transformée en

urée), une diminution de l'urée (par défaut de transformation de l'ammoniaque), et une acétonurie (par insuffisance de combustion). En outre la déficience du foie retentira sur le métabolisme normal de l'acide urique et sur l'équilibre des albumines sanguines.

A. — AUGMENTATION DES POLYPEPTIDES CIRCULANTS.

L'augmentation du taux des polypeptides sanguins, que n'arrête plus le foie malade (déficience de sa fonction polypeptidopexique), peut être appréciée de différentes façons :

Puech et Cristol déterminent l'« *indice de polypeptidémie* » en désalbuminant successivement deux échantillons de plasma par l'acide trichloracétique à 20 % et par l'acide phosphotungstique ; la première opération laisse passer les polypeptides dans le filtrat, la seconde les précipite ce qui permet de les recueillir sur le filtre ; la différence entre les deux évaluations correspond au taux des polypeptides sanguins.

Dans le même ordre d'idées, Fiessinger, H. R. Olivier et Herbain ont étudié l'« *indice de désamination sanguine* » ou mieux « *d'insuffisance de clivage* » de la molécule polypeptidique. Cet indice correspond au rapport de l'azote polypeptidique à l'azote total, ou encore, d'après ce que nous venons de voir, à la formule facile à calculer :

$$\frac{\text{N filtrat trichloracétique} - \text{N filtrat phosphotungstique}}{\text{N filtrat trichloracétique}}$$

Ce rapport est normalement entre 0,12 et 0,16. Chez l'hépatique il peut atteindre 0,30 et même 0,40.

Ultérieurement, voulant corriger l'erreur qui, dans le rapport précédent résulte de ce que le dénominateur englobe à la fois l'azote de l'urée, de l'acide urique, de la créatinine. Cristol, Puech et Trivas ont proposé un « *indice de dysdésamination* » qui s'établit par la formule :

$$\frac{\text{N des polypeptides} + \text{N des acides aminés}}{\text{N des polypeptides} + \text{N des acides aminés} + \text{N de l'urée}}$$

L'indice, qui oscille chez le sujet sain de 30 à 35 %, s'élève manifestement dans l'insuffisance hépatique.

Enfin Martens, pour annuler les erreurs des méthodes qui dosant les polypeptides, dosent en même temps des peptides et des acides aminés, proposa d'évaluer le taux de ces derniers dans le sérum, avant et après hydrolyse par l'acide chlorhydrique 5 fois normal. A la différence des deux dosages il donne le nom de « *peptidémie* ». Cette technique a le tort d'utiliser la méthode colorimétrique de Folin, que M. Labbé considère comme très imprécise ; elle ne met pas, en outre, à l'abri des causes d'erreur tenant à l'existence de lésions rénales.

B. — AUGMENTATION DES ACIDES AMINÉS URINAIRES ET SANGUINS.

Les *acides aminés* non transformés en urée par le foie malade peuvent être anormalement retrouvés dans les urines et le sang. Marcel Labbé et Bith dosent l'amino-acidurie par le rapport :

$$\frac{\text{N aminé}}{\text{N total}}$$

Mancke et Rohr, Glassner, préfèrent l'épreuve de l'*amino-acidémie provoquée* par l'ingestion ou l'injection d'acides aminés divers.

Toutes ces méthodes donnent en fait des résultats parallèles à ceux des autres techniques : dosage de l'ammoniurie, rapport azoturique, coefficient de Maillard. Elles ne semblent guère pouvoir être retenues dans la pratique, soit du fait de leur difficulté d'application, soit surtout du fait de leur manque de précision. Suivant plus loin le clivage de la molécule protidique, certains auteurs étrangers, puis Chabrol, ont, nous l'avons vu, attiré l'attention sur la tyrosine. Nous reviendrons tout à l'heure sur l'intérêt que ses variations peuvent présenter pour l'appréciation de la valeur fonctionnelle du foie.

C. — TROUBLES PORTANT SUR L'AMMONIAQUE ET L'URÉE.

Les véritables tests de l'atteinte du foie, ceux qu'étudie la plus grande partie des méthodes d'exploration, résident dans le trouble de ses fonctions véritablement métaboliques, au premier rang desquelles figure la fonction uréo-poïétique.

La diminution de l'uréogénie entraîne en effet :

- une hypoazoturie, conséquence de l'hypoazotémie ;
- et une augmentation de l'ammoniaque sanguine et urinaire ;

et plus accessoirement :

- une diminution de l'azote résiduel du sérum ;
- et une augmentation de l'azote colloïdal.

1° **Hypoazoturie et hypoazotémie.** — Pour apprécier l'hypo-uréogénie, il suffirait théoriquement de doser l'urée urinaire ; mais, pour obtenir un renseignement de valeur, il serait nécessaire de connaître l'alimentation du sujet.

La simplification du problème a donné naissance au *rapport azoturique*, le plus ancien de tous mais aussi le plus discutable. Il s'exprime de la façon suivante :

$$\frac{\text{N urée de l'urine}}{\text{N total de l'urine}}$$

et se situe normalement entre 0,83 et 0,85.

On lui a par la suite substitué le *rapport azotémique*, qui aurait l'avantage d'éliminer toute cause d'erreur provenant d'un mauvais fonctionnement rénal :

$$\frac{\text{N urée du sang}}{\text{N total du sang}} = 0,70 \text{ à } 0,80 \text{ (Courmont, Mouriquand et Morel).}$$

Des méthodes de dosage plus perfectionnées ont enfin modifié la valeur de ces rapports, donnant par exemple, entre les mains de Marcel Labbé, Nepveux et Szczeklik, les taux normaux de 0,77 à 0,84 pour le rapport azoturique, et de 0,40 à 0,48 pour le rapport azotémique.

Deux ordres de reproches peuvent être adressés à ces épreuves classiques : d'abord le fait que, s'il y a barrage rénal, les chiffres sont faussés aussi bien en aval, dans l'urine, qu'en amont, dans le sang. Ensuite le manque de précision du dénominateur dont l'azote englobe la créatine et les corps puriques (acide urique, xanthine, hypoxanthine), qui ne sont pas *uréifiabiles* et proviennent d'une désamination *endogène*.

Pour écarter ces critiques, on proposa successivement le « *coefficient d'imperfection uréogénique* » (Maillard, 1909) et le « *coefficient d'acidose* » (Lanzenberg), qui s'expriment respectivement par les rapports :

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N ammoniacal} + \text{N uréique}} \text{ et } \frac{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé} + \text{N uréique}}$$

Comme l'a fait remarquer Marcel Labbé, ils s'expriment tous deux de la même façon :

$$\frac{\text{N titrable au formol}}{\text{N titrable au formol} + \text{N uréique}}$$

qui peut aussi s'écrire (rapport de Derrien-Clogne) :

$$\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$$

Tous ces coefficients oscillent normalement aux environs de 6,58 % et s'élèvent dans l'insuffisance hépatique.

Leur valeur est beaucoup plus précise que celles des anciens rapports. Elle est néanmoins passible d'une critique, déjà notée par Hasselbach en 1911 : l'ammoniaque est en effet sécrétée dans l'urine avec d'autant plus d'abondance que l'urine est plus acide ; d'où les variations individuelles selon l'heure de la journée et surtout selon l'alimentation, qui conditionne l'acidité ionique des urines.

De ces considérations sont nés successivement : le « *coefficient ammoniacal* » de Hasselbach :

$$\frac{\text{N ammoniac}}{\text{N total}}$$

puis le « *coefficient ammoniacal réduit* » de Schroeder :

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}} \times \frac{\text{pH de l'urine} - 4,2}{1,6}$$

que Fiessinger, Guillaumin et Walter simplifièrent à leur tour sous l'expression de « *coefficient ammoniacal corrigé en fonction du pH* ou « *C. A. C.* » :

$$\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}} \times \frac{\text{pH urinaire} - 4,2}{1,6}$$

Le C. A. C. augmente de façon importante chez l'hépatique, et, malgré sa légère instabilité chez un même individu, semble présenter une supériorité considérable sur les coefficients habituels.

2° Augmentation de l'ammoniaque urinaire et sanguine. — L'augmentation de l'ammoniaque sanguine et urinaire, corollaire de l'hypo-uréogénie, a longtemps été regardée comme témoin de la déficience hépatique. Gilbert et Carnot ont proposé une « *épreuve d'ammoniurie expérimentale* », après absorption de 4 ou 5 gr. d'acétate d'ammoniaque. Burchi, pour éviter les causes d'erreur provenant du rein, préfère doser l'*ammoniémie*. Mais la formation rénale maintenant reconnue de l'ammoniaque paraît diminuer considérablement la valeur de ces recherches.

3° Diminution de l'azote résiduel. — L'étude de l'azote résiduel du sérum sanguin a été préconisée par Chauffard et Brodin comme test d'insuffisance hépatique : il représente la différence entre l'azote total et l'azote uréique. Normalement inférieur à 0,10 par litre, il s'élèverait notablement chez l'hépatique. Brodin lui attribue une valeur d'autant plus intéressante que, s'il y a lésion rénale, l'augmentation de l'azote porte à la fois sur l'azote total et sur l'azote uréique, la différence ne changeant pas. Les travaux ultérieurs ont néanmoins montré que dans l'urémie et dans certaines hypertensions par exemple, le taux de l'azote résiduel peut être seul affecté.

4° **Augmentation de l'azote colloïdal.** — On s'est enfin attaché au dosage de l'azote *indialysable* encore appelé *azote indosé urinaire* ou *azote colloïdal*, qui comprend des substances colloïdales non dialysables considérées comme des polypeptides (Dauphin) et qui, à ce titre, peut renseigner sur la valeur fonctionnelle du foie. Le rapport normal de l'azote indialysable à l'azote total se situe entre 0,25 et 1,4. Il s'élève certes dans l'insuffisance hépatique, mais malheureusement aussi chez les diabétiques, les cancéreux, les cachectiques.

5° **A. D. S.** — Parmi les nombreux procédés se rattachant à l'étude de l'uréogénèse, nous devons enfin signaler une méthode détournée d'apprécier la valeur de la fonction de désamination du foie : la mesure de l'« *action dynamique spécifique des albumines* » ou « *A. D. S.* » proposée par Merklen et Guillaumin et dont le principe est le suivant. La ration alimentaire d'un individu doit lui apporter une quantité de calories supérieure à celles qu'il utilise : ce surplus d'énergie ainsi fourni, perdu pour les besoins non thermiques du sujet, est utilisé pour la transformation des albumines et donne de la chaleur ; il varie avec les aliments employés. En ce qui concerne les albumines, cette quantité de calories, qui correspond justement à l'« *A. D. S.* », sera la conséquence de la transformation des acides aminés en un corps utilisable pour les travaux cellulaires. On conçoit que, si le foie est lésé, il transforme moins d'acides aminés et que, de ce fait, l'A. D. S. diminue. Celle-ci se mesure simplement par la quantité d'oxygène consommée ; elle diminue chez l'hépatique.

D. — TROUBLES PORTANT SUR LES CORPS CÉTONIQUES.

Outre l'ammoniaque et l'urée, la désamination des acides aminés par le foie produit, nous l'avons vu, des corps cétoniques. Ces derniers sont normalement brûlés en majeure partie par les tissus et, dans une plus faible proportion, par le foie. Il s'ensuit qu'une déficience de cette glande aboutira à une cétose (M. Labbé).

Seeling titre l'acétone et l'acide β -oxybutyrique du sang et constate que les chiffres normaux de 0,5 à 1,5 % d'acétone et de 3 à 5 % d'acide β -oxybutyrique sont, chez les hépatiques, largement dépassés.

Stoicesco étudie la valeur de la réserve alcaline.

Mais ces indications ne semblent, pas plus que les autres, infaillibles : G. Scherk (1930) observe en effet que, chez certains malades en pleine insuffisance hépatique, la fonction cétonique peut être parfaite.

Aussi peut-on dire, avec Fiessinger, que ces différentes recherches demandent à être interprétées. Elles peuvent parfois relever de facteurs multiples qui n'ont rien à voir avec l'insuffisance hépatique : facteurs rénal, tissulaire, pancréatique, etc. Mais la fréquence de l'atteinte du foie, dans les cas de cétose en dehors du diabète, fait de sa constatation un signe qui, sans être pathognomonique, prend une grande valeur quand il se double d'autres modifications parallèles.

E. — AUTRES MODES D'APPRÉCIATION DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE.

1° Troubles du métabolisme de l'acide urique. — L'augmentation de l'uricémie et de l'uricurie a été considérée comme un signe de déficience hépatique, car c'est le foie qui, normalement, transforme les nucléines en acide urique. Il semble néanmoins qu'actuellement encore, les tests basés sur ces considérations reposent sur des arguments physiologiques trop fragiles.

2° Troubles de la fonction créatininogène. — La créatine, résultat d'une désassimilation protéique endogène s'élimine dans l'urine sous une forme déshydratée ou créatinine. Le foie paraît faire cette déshydratation. Aussi M^{lle} Wahl proposait-elle, comme test d'insuffisance fonctionnelle, le dosage comparatif, dans l'urine, de la créatine et de la créatinine.

Cette méthode ne comporte pas non plus de bases physiolo-

giques suffisantes pour qu'on puisse lui accorder une grande valeur.

3° Modifications du quotient albumineux du sang. — Le rapport normal de la sérine à la globuline, dans le plasma, est égal à $\frac{50}{25}$. Dans l'insuffisance hépatique, la sérine subirait une diminution très nette, aboutissant même à une inversion du rapport normal.

On peut seulement en retenir, au point de vue de l'exploration fonctionnelle du foie, que, dans les états hépatiques sérieux, le rapport tend à s'inverser, par diminution de la sérine et augmentation de la globuline.

4° Rappelons enfin, parmi toutes ces méthodes l'« épreuve du vin » proposée par MM. Loeper, Michaux et de Sèze : le vin étant un excitant de la cellule hépatique, l'absorption de 200 gr. de ce produit qui ne modifie pas le coefficient azoturique du sujet sain, l'élève chez le petit hépatique, l'abaisse au contraire chez l'hépatique grave. Parallèlement le coefficient de Maillard s'améliore chez les hépatiques légers et s'aggrave chez les hépatiques sérieux.

* * *

A côté de toutes les épreuves que nous venons de passer en revue, une place à part semble devoir être faite à l'étude de la tyrosine.

La tyrosine est l'un des acides aminés les plus répandus dans l'organisme. Elle se reconnaît mieux que l'histidine, le glycolle ou le tryptophane, par un dosage simple. Bien que colorimétrique, ce dosage est précis et exact.

La tyrosine, comme nous le verrons, se forme dans le tube digestif. Son accroissement dans le sang résulte, avant tout, de la qualité de l'alimentation, mais aussi de la défaillance du foie, et spécialement de son rôle fixateur : ce qu'indiquent les recherches récentes sur l'*index-tyrosine* en tant que test d'exploration hépatique.

Dès 1864, Frerichs et Städelér indiquaient l'existence de tyrosinurie comme un signe de mauvais pronostic, au cours des affections du foie.

Lichtmann, en 1934, considère la tyrosinurie *massive et continue* comme un signe de dégénérescence hépatique aiguë et diffuse. Une tyrosinurie *légère et transitoire* s'observe au contraire dans les dégénérescences subaiguës. Néanmoins, avant de tirer de ces chiffres des conclusions pronostiques fermes, il faut se rappeler que, si la lésion hépatique est trop importante, la formation de tyrosine ne peut plus avoir lieu.

Chabrol (1936) attire le premier l'attention en France sur la valeur du dosage de la tyrosine et rapporte les proportions suivantes :

- au-dessous de 21 mgr. par litre : 66 % de « bons pronostics » et 34 % de « mauvais ».
- au-dessus de 21 mgr. par litre : 38 % de « bons pronostics » et 62 % de « mauvais ».
- entre 30 et 95 mgr. par litre : 24 % de cas non mortels et 76 % de cas mortels.

Mais il faut se garder d'attribuer une trop grande importance au seul taux de la tyrosine qui, pour cet auteur, doit être confronté avec d'autres tests, et en particulier les variations du cholestérol et de l'acide cholalique du sang.

Etudiant le rôle toxique des bases aminées sanguines, M. le Professeur Loeper a été amené à envisager les indications que pouvait fournir le taux de la tyraminémie comme moyen d'exploration de la fonction protéique du foie.

* * *

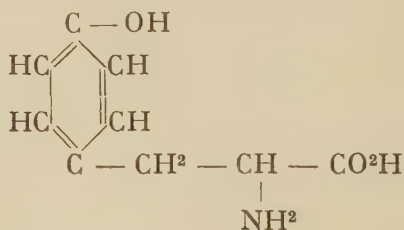
Dans la seconde partie de ce travail, nous exposerons d'abord et très brièvement les données classiques sur la tyrosine, source de la tyramine, puis nous étudierons la tyramine et tout particulièrement les modifications que lui fait subir la cellule hépatique.

III

La tyrosine.

A. — Sources de la tyrosine.

La formule brute de la tyrosine (de τυρος -fromage) est $C^9H^{11}NO^2$. C'est l'acide para-hydroxy-phényl-amino-propionique que l'on peut ainsi représenter :



C'est en 1845 que Liebig, au cours de la fusion alcaline de la caséine, mit en évidence la tyrosine.

1^o Origine alimentaire. — Cet acide aminé est très répandu ; on le trouve dans les graines germées de cucurbitacées, dans les mélasses de betterave, dans la cochenille.

Comme l'indique son étymologie, elle est en quantité importante dans le fromage et constitue un des principaux acides aminés de la caséine.

Elle est aussi décelée dans toutes les protéines animales : chair musculaire, foie, pancréas.

Nous empruntons à la thèse de Pozzi des dosages de tyrosine dans quelques aliments :

(D'après Tillmanns, Hirsch et Stoeppel)

Froment	gliadine.....	5,2 ‰
—	gluténine.....	7,25
Orge	gluténine.....	6,22
Pois	globuline.....	2,15
Fève	—.....	1,85
Lentille	—.....	1,93
Œuf de poule	blanc.....	4,95
—	jaune.....	3,65
Lait de vache	caséine.....	4,5
Viande de bœuf		0,69
—	porc.....	0,81
—	veau.....	0,75
Viande de cheval	{ globuline.....	2,5
	{ sérine.....	2,1
	{ globine.....	1,5
Guadine		2,4
Elastine		0,34

2° **Synthèse possible.** — Si la tyrosine existe préformée dans de très nombreuses substances protéiques, il semble qu'elle puisse aussi, dans l'organisme, être formée par synthèse.

Embden et Schmitz ont en effet obtenu de la tyrosine en réalisant une perfusion hépatique avec les acides α cétoniques que fournit la désamination de la tyrosine.

Les sucres (dont l'oxydation peut donner naissance à des acides α cétoniques) et l'ammoniaque pourraient être ainsi utilisés par l'organisme, pour l'édification d'acides aminés, de tyrosine en particulier.

Telles sont les deux sources de tyrosine :

alimentaire, par dédoublement des protides,

synthétique (à partir des sucres et de l'ammoniaque) mais celle-ci est en réalité négligeable et l'on ne peut tenir compte que de la tyrosine fournie par l'alimentation.

B. — Métabolisme de la tyrosine.

1^o **Modifications chimiques.** — Plusieurs transformations peuvent être décelées :

Oxydation. — La tyrosine est facilement oxydable, soit directement, soit par l'action d'un enzyme.

En particulier, l'oxydation peut donner naissance à l'acide homogentisinique qui n'est autre que l'alcaptone qu'on peut retrouver dans l'urine.

Oxydation et cyclisation : peuvent aboutir à la formation de mélanine.

Désamination. — Par perte de sa fonction amine, la tyrosine peut donner naissance à de l'ammoniaque et à des acides gras.

Décarboxylation. — C'est la transformation qui détermine la production de tyramine.

2^o **Dans la digestion gastro-intestinale.** — Le suc gastrique décompose les protéines en polypeptides mais n'aboutirait pas aux acides aminés. Il faut faire exception pour la tyrosine, seul acide aminé que la pepsine puisse libérer à partir des protides. Abderhalden et Rostoski ont en effet trouvé de minimes quantités de tyrosine dans le contenu gastrique de sujets normaux.

C'est dans l'intestin que la trypsine attaquant les polypeptides les décompose en acides aminés. Et c'est à ce niveau que se fait le passage de la tyrosine dans le sang.

3^o **Métabolisme de la tyrosine après son passage dans le sang.** — Normalement la tyrosine n'aboutit pas à la tyramine (ou en quantités très minimes). Le foie, en effet (et peut-être d'autres tissus mais pour une faible part), procède à sa *désamination* : ainsi est obtenu l'acide α cétonique correspondant (acide para-oxyphényl-propionique) ; puis, une oxydation ultérieure enlève un maillon carboné (acide oxyphénylacétique). Enfin la chaîne s'ouvre, donnant issue à l'acide β oxybutyrique l'acide diacétique, l'acétone, et même CO^2 et H^2O .

Les expériences de Salkowski sur les animaux, les observations faites chez les alcaptonuriques ont contribué à élucider ces transformations.

Mais ce sont surtout les expériences de perfusion du foie, la mise en contact de pulpe hépatique et de celle d'autres organes avec la tyrosine qui ont éclairé les réactions que pouvait subir la tyrosine.

Il n'est pas dans notre dessein de détailler les travaux accomplis à cet égard ; nous nous contenterons de donner les conclusions de certains d'entre eux.

Bernheim a étudié l'oxydation de la tyrosine par les suspensions de cellules broyées de foies d'animaux (rats, cobayes, lapins, chats, chiens). Cette oxydation dans ces conditions expérimentales se produit constamment alors qu'avec de la pulpe de reins l'oxydation est très lente ou même ne se produit pas.

Bernheim estime que 4 atomes d'oxygène sont utilisés pour 1 molécule de tyrosine et montre que de minimes quantités de cyanure de potassium inhibent la réaction.

Félix, Zorn, Dirr-Kaltenbach donnent des conclusions analogues.

Kotake et Matsuoka par des procédés un peu différents trouvent comme éléments de dégradation, de l'acide *l*-oxyphényllactique.

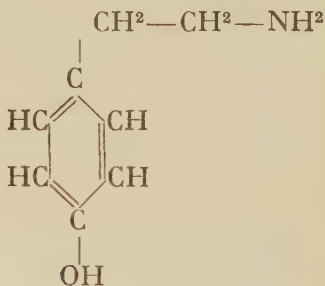
Dans un autre ordre d'idées, signalons que King, Simonds et Aisner injectant de la tyrosine dans le sang d'animaux n'ont retrouvé dans l'urine que 5 % de substances dégradées et ont recherché les 95 % restant par analyses de divers tissus.

IV

LA TYRAMINE

FORMULE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La tyramine est la para-oxyphényléthylamine dont la formule développée est :



Elle appartient au groupe des amines biologiques caractérisées par la présence d'un radical phényl et qui tiennent à la fois de la série grasse et de la série aromatique.

Elle cristallise en petites paillettes hexagonales qui fondent à 161°. Elle est soluble dans 95 parties d'eau à 15° et dans 10 parties d'alcool à chaud ; elle est assez soluble dans l'alcool amylique, peu soluble dans l'éther et le chloroforme. Elle cristallise dans le xylène chaud dans lequel elle est peu soluble.

Son point d'ébullition est 161-163° à 2 mm. et 175-181° à 8 mm. de Hg.

SELS DE LA TYRAMINE.

— *Chlorhydrate*, très soluble dans l'eau, cristallise dans HCl concentré et fond à 268°.

— *Picrate*, cristallise en prismes courts fondant à 200°.

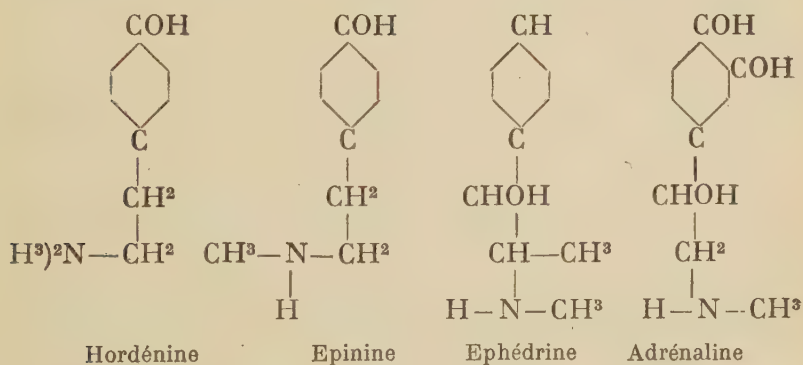
— *Chloroplatinate*, cristallise en paillettes hexagonales.

— *Monobenzoate*, cristallise en petites paillettes hexagonales à partir de la solution alcoolique.

— *Bibenzoate*, cristallise dans l'alcool.

— *Phosphotungstate*, sa solubilité dans l'alcool acétone permet de l'utiliser pour séparer les albumines avant titrage colorimétrique.

Nous voudrions signaler quelques analogies de la tyramine avec des corps ou hormones bien connus. Sa formule, en effet, est proche de celles de l'hordénine, de l'épinine, de l'éphédrine et de l'adrénaline :



Il faut aussi connaître l'analogie chimique de ces divers corps avec la thyroxine. Celle-ci résulte de la fusion de deux molécules diiodées de tyrosine à l'une desquelles on a enlevé le radical acyclique. La mélanine enfin représente une tyramine oxydée dont la chaîne latérale se serait refermée.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

De très nombreux auteurs ont depuis longtemps étudié l'action de la tyramine sur les divers organes et appareils. Presque toutes les expériences ont été faites sur l'animal.

Elles ont montré que les effets de la tyramine sont très proches de ceux de l'adrénaline.

Cette substance agit en effet sur les fibres musculaires et les cellules glandulaires qui reçoivent une innervation sympathique, dans le même sens que le sympathique.

La tyramine est sympathomimétique ; l'effet moteur est plus puissant que l'effet inhibiteur.

Son action diffère de celle de l'adrénaline en ce qu'elle est beaucoup plus faible et plus lente.

I. — Action sur l'appareil circulatoire.

a) **Action cardiaque.** — La tyramine en injection sous-cutanée produit une augmentation de la fréquence et de l'amplitude cardiaque, bientôt suivie par suite de l'excitation réflexe des vagues, d'une phase de ralentissement cardiaque. Si les pneumogastriques sont sectionnés, les contractions cardiaques restent plus amples et plus fréquentes (Hamet).

Dale et Dixon ont très complètement étudié les diverses actions de la tyramine.

Ils ont réalisé une perfusion du cœur et ont constaté que l'injection de tyramine dans les coronaires détermine une augmentation presque immédiate dans l'amplitude des batte-

ments ventriculaires, persistant quelque temps après l'élimination de la drogue. C'est dire que le premier effet décelé après injection du produit est une augmentation tensionnelle notable.

Dale et Dixon injectant à des chiens 1 mgr. de substance par voie intra-veineuse notent une élévation soudaine et prononcée de la tension artérielle rappelant, mais avec une moindre intensité, l'hypertension adrénalinique. La différence avec l'adrénaline est une plus longue période latente, un maximum moins vite atteint, un retour plus lent à la normale. Surtout l'action de la tyramine est environ 20 fois moindre que celle de l'adrénaline et par voie intra-veineuse, 5/100 de milligramme d'adrénaline provoquent une hypertension plus élevée que ne le fait 1 mgr. de tyramine, mais l'action de cette dernière est plus durable.

Hamet a fait les mêmes constatations. Il signale que l'injection successive de doses égales de tyramine détermine chaque fois une hypertension plus faible, et souligne la différence qui, là encore, sépare la tyramine et l'adrénaline ; l'action de celle-ci restant pratiquement identique.

L'hypertension tyraminique était selon Dale et Dixon la résultante de 2 facteurs :

- une vaso-constriction artériolaire ;
- l'augmentation du débit cardiaque.

Mais Baehr et Pick estiment que l'action tensionnelle est d'origine centrale et ne dépend pas, comme pour l'adrénaline d'un facteur vasculaire.

Muller a tout récemment étudié l'action cardiaque de la tyramine au moyen de la préparation cœur-poumon : l'apport veineux est réglé à un taux constant par une pompe rotative, les modifications du volume cardiaque sont étudiées avec un oncographe de grande sensibilité et de peu d'inertie. Il constate que la tachycardie souvent marquée est sans influence sur le volume diastolique, qui augmente dans les mêmes proportions lorsqu'on règle l'apport veineux.

Tainter a montré que sur des animaux privés de cerveau et de moelle, l'action hypertensive était peu modifiée. Il en conclut que, comme le veulent Dale et Dixon, l'action est périphérique.

L'hypertension tyraminique a été discutée par Robbers : en perfusion continue, une dose de 0,4 mgr./kgr./minute déterminerait une modification très minime disparaissant après 3/4 d'heure. Wolf et Ludolph contrôlant cette expérience obtiennent une hypertension peu marquée il est vrai, mais durable.

b) Action vasculaire périphérique. — Les conclusions des divers travaux sont assez contradictoires.

Handowsky et Pick n'ont pas décelé d'influence notable sur les vaisseaux préparés d'après la technique de Trendelenburg.

Cependant la plupart des auteurs, malgré quelques résultats divergents, admettent la vaso-constriction tyraminique.

Les premiers, Dale et Dixon ont constaté une diminution marquée du débit veineux des organes.

La vaso-constriction chez le chat semble due à l'excitation des terminaisons sympathiques et chez le chien à la stimulation directe de la fibre lisse (Tainter).

La tyramine provoque une vaso-constriction du rein et de la circulation mésentérique. Sur la circulation fémorale, après une dilatation initiale, elle détermine une constriction fugace et peu intense (Pitzorno).

Il semble que la tyramine n'agisse pas sur les artères pulmonaires.

Un certain nombre de substances modifient l'action de la tyramine sur l'appareil cardio-vasculaire.

Adrénaline. — L'injection préalable d'adrénaline augmente l'effet constricteur de la tyramine. Il n'en est rien avec le lobe postérieur de l'hypophyse. ce qui permettrait de penser que la modification adrénalinique n'intervient pas par une augmentation du tonus vasculaire (Burn).

Cocaïne. — Tainter et Chang ont montré que la cocaïne annulait l'effet stimulant circulatoire chez l'animal alors qu'elle augmentait les réactions adrénaliniques. Ils pensent que cet antagonisme cocaïne tyramine concerne exclusivement le système cardio-vasculaire.

II. — Action sur l'appareil respiratoire.

Chez le rat, à la dose de 1 à 10 mgr. pour 100 gr. d'animal, la tyramine augmente l'amplitude respiratoire d'environ 25 %.

Si on l'injecte en même temps que la morphine, elle empêche la paralysie respiratoire due à cet alcaloïde, la dose optima pour cet antagonisme étant de 6 à 20 mgr. pour 1 mgr. de morphine (Barbour et Maurer).

III. — Action sur les fibres lisses.

Bronches. — Sur les préparations de poumons de cobaye en survie irrigués par la solution de Tyrode, la tyramine amène un spasme bronchique par excitation périphérique des nerfs (Baehr et Pick). Ce spasme peut être réduit par l'atropine et l'adrénaline.

Contrairement à cette opinion, Alles estime que la tyramine dilate activement les bronches contractées par des substances adéquates.

Utérus. — L'utérus de lapine se contracte à tous les stades de sa fonction. Il n'en est pas de même de l'utérus de chatte qui ne se contracte que lors de la gravidité et se relâche en dehors de la gravidité. L'utérus de cobaye est également contracté.

Mais cette action de la tyramine sur le muscle utérin est empêchée par l'administration préalable de peptone de Witte ou d'imidazoléthylamine.

La prédominance selon l'état physiologique de l'utérus et selon l'animal des fibres motrices ou inhibitrices sympathiques

sur lesquelles agit la tyramine, rendrait compte des différents résultats obtenus.

Intestin. — La tyramine inhibe légèrement la motilité de l'intestin de lapin isolé ou *in situ* ; réponse analogue de l'intestin du chien, mais abolie par action préalable de la cocaïne (Gruber). Au contraire, il y a contraction de l'intestin isolé de cobaye (Guggenheim et Löffler).

Vessie. — La tyramine paralyse les contractions vésicales du chat et augmente celles de la grenouille (Adler).

Musculature oculaire. — L'action exercée sur l'œil semble de nature périphérique : mydriase, rétraction de la membrane nicticante, sécrétion lacrymale, exophtalmie, élargissement de la fente palpébrale.

Mais sur l'œil de chat dont les fibres sympathiques post-ganglionnaires ont été sectionnées, l'iris n'est pas dilaté (Burn et Tainter). Il semblerait donc que la tyramine agit sur les terminaisons sympathiques.

Bulbring et Burn étudiant des membranes nicticantes éternées ont constaté que pour des doses minimales la membrane éternée se contracte plus que la membrane normale, alors que l'inverse a lieu pour des doses importantes.

IV. — Action sécrétoire.

Celle-ci est le plus souvent minime.

10 cgr. chez le chat font sécréter les glandes sous-maxillaires et sudoripares. Mais l'effet sur la sécrétion salivaire est 20 fois moindre que celui de l'adrénaline.

La sécrétion pancréatique serait inhibée (Kageyama).

La diurèse déclenchée par la tyramine semble sous la dépendance des modifications circulatoires.

V. — Action sur le métabolisme.

La tyramine agit sur le métabolisme et son action rappelle beaucoup celle de l'extrait thyroïdien ; elle semble due à une excitation sympathique déterminant l'augmentation des processus de combustion périphérique.

Chez des chiens éthyroïdés, il y a augmentation du métabolisme azoté et de la diurèse.

Chez le rat, les échanges gazeux sont très augmentés, les glucides sont brûlés en plus grande quantité et le coefficient respiratoire à jeun atteint souvent 1 (Abelin). L'élévation des échanges gazeux se produit peu à peu et persiste après arrêt de l'administration de l'amine. En même temps que s'accroît la combustion des glucides, le glycogène hépatique diminue.

Kageyama a montré que chez le lapin, la perfusion intra-veineuse de 100 cc. à l'heure d'une solution à 0,5 % provoque une glycosurie et une hyperglycémie analogues à celles de l'adrénaline, mais moins accentuées.

La tyramine à doses faibles diminuerait et à doses fortes augmenterait l'adrénalino-sécrétion (Tournade et Hamet). Elle favoriserait dans les muscles striés, le foie et le muscle cardiaque, à faible concentration, la désintégration de l'acide lactique, du glucose, du glycogène, de l'acide succinique ; de fortes concentrations inhiberaient ces réactions (von Osten).

Dans les tissus en survie la tyramine favorise la fixation d'oxygène et tout spécialement l'oxydation de l'acide succinique et du glucose par le muscle cardiaque. L'addition d'adrénaline à la tyramine augmente encore l'utilisation d'oxygène (Haase et Körner).

VI. — Action sur le sang.

Elle a fait l'objet de quelques recherches.

Ivao injectant à des cobayes des doses de l'ordre de un centigramme a observé une diminution marquée du nombre des

globules rouges, une baisse parallèle de l'hémoglobine, l'apparition de normoblastes et à l'autopsie des animaux une sidérose hépato-splénique. De ces faits, il conclut que l'anémie perniciose serait due à la formation d'amines toxiques et notamment de tyramine dans le tube digestif.

Mais Hanke et Koessler ont reproché à ces expériences le régime scorbutigène auquel étaient soumis les animaux et n'ont pu eux-mêmes reproduire les modifications notées par Ivao, en prenant soin d'administrer une alimentation riche en vitamine.

Cependant, Hess et Muller expérimentant sur le rat et le cobaye ont admis les conclusions d'Ivao.

Leiter utilisant chez le lapin un mélange d'histamine et de tyramine a obtenu une anémie hyperchrome avec anisocytose, poikilocytose et normoblastes. Tout récemment, Gogny a constaté chez 3 lapins, sur 5 en expérience, une anémie marquée dès le début des injections, se ralentissant ensuite. Le nombre des globules rouges est resté stable pendant le reste de l'expérimentation, à la moitié du chiffre normal. Sur lame : polychromatophilie, anisocytose, normoblastes.

Il admet l'analogie hématologique avec l'anémie perniciose. Mais la différence fondamentale entre cette dernière et l'anémie tyraminique est dans celle-ci l'importance des crises réticulocytaires ; ceci expliquerait la résistance des animaux à la progression de l'anémie, comme aussi l'inefficacité de l'hépatothérapie.

Peut-être faudrait-il faire jouer un rôle à la tyramine dans la genèse de l'anémie des néphrites chroniques où l'acidose fréquente favorise la décarboxylation de la tyrosine (Loeper et Perreau).

En conclusion la tyramine, comme l'adrénaline, est sympathomimétique. Mais si son action est beaucoup moins marquée que celle de l'adrénaline, la tyramine est aussi beaucoup moins toxique et ses effets se font sentir de façon moins brutale et

plus persistante. On peut l'administrer par toutes les voies : sous-cutanée, intra-veineuse, digestive, muqueuse.

Certains auteurs l'ont étudiée chez l'homme ; Dale et Dixon l'ont expérimentée sur eux-mêmes. Après ingestion de 1 cgr. de tyramine, ils ont noté l'élévation tensionnelle (qui persistait 1 heure et demie après) accompagnée de pesanteur céphalique, de rougeur du visage, la respiration plus profonde, l'accentuation des battements cardiaques, une exagération du besoin d'uriner, mais pas de mydriase, de glycosurie, ni d'albuminurie.

D'après Clerk, l'ingestion de 30 à 100 mgr. de tyramine provoque une légère élévation de la pression sanguine qui peut durer plusieurs heures ; l'injection sous-cutanée de 20 à 50 mgr. amène une rapide élévation tensionnelle durant 20 minutes. Hayo a obtenu des résultats analogues.

Hewlett a étudié l'action de la tyramine au cours de certaines infections avec hypotension où il a obtenu parfois des améliorations tensionnelles considérables, et dans 7 cas de choc opératoire avec succès (injections sous-cutanées de 60 à 80 mgr.).

Par contre, la tyramine n'a en rien modifié l'évolution de crises asthmatiques.

Lors de l'hypertension tyraminique, il a noté 4 fois sur 5 une augmentation marquée de l'onde électrocardiographique T en toutes dérivations.

ORIGINE-SYNTHESE FORMATION DANS L'ORGANISME

C'est en 1885 que la tyramine fut obtenue pour la première fois par Schmidt et Nasse en chauffant de la tyrosine. Puis Emerson en 1901 l'isola des produits d'autolyse du pancréas, et Langstein de la digestion peptique prolongée de l'albumine d'œuf.

Abelous et Bardier en 1908 extraient de l'urine une substance qu'ils dénomment urohypertensine et qui serait peut-être la tyramine. Les mêmes notent l'action hypertensive d'extraits alcooliques de muscles putréfiés, et, peu après, Barger et Walpole, parmi les corps obtenus à partir de la viande de cheval putréfiée, identifient la tyramine.

Dans les années suivantes, cette base aminée est découverte dans certains fromages (Van Slyke et Hart, Winterstein et Küng), l'ergot de seigle (Barger et Dale), le *Boletus edulis* (Reuter), les glandes salivaires des céphalopodes (Henze), les extraits de placenta humain (Dixon et Taylor).

On a pu l'obtenir par synthèse ; Barger, le premier l'a réalisée.

Mais, en pratique, des travaux nombreux sur l'origine et la formation de la tyramine, il résulte que la tyramine provient de la tyrosine par le processus général de décarboxylation chimique ou bactérienne, de même que l'histamine vient de l'histidine.

Nous ne ferons que citer la décarboxylation chimique : en chauffant la tyrosine au-dessus de son point de fusion, on obtient des quantités appréciables de tyramine ; mais, si

l'on chauffe sous pression réduite à 260°-270°, cette amine se sublime avec un rendement d'environ 50 % (Ehrlich).

La décarboxylation bactérienne de la tyrosine est beaucoup plus importante et c'est le mode principal de production de cette base aminée dans l'organisme. Mais quelques expériences font envisager la possibilité de formation de la tyramine par certains tissus.

Enfin, certains aliments apportent la tyramine préformée.

Nous envisagerons donc :

- I. Les sources alimentaires de tyramine.
- II. La décarboxylation bactérienne de la tyrosine.
- III. L'origine tissulaire.

I. — Sources alimentaires de la tyramine.

Les aliments sont la première source de la tyramine. Les uns sont *tyraminophores*, c'est-à-dire qu'ils apportent une tyramine toute formée ; les autres *tyraminogènes*, contiennent la substance souche, la tyrosine.

Les aliments *tyraminophores* sont peu nombreux et au demeurant contiennent peu de tyramine.

Ce sont l'albumine d'œuf, la caséine, et surtout les fromages, les produits de laiterie ; on l'a trouvée dans le fromage de Cheddar (Van Slyke et Hart), dans le fromage d'Emmenthal (Winterstein et Küng) ; on a pu extraire 1 gr. 37 de tyramine en partant de 1 kgr. 8 de fromage d'Emmenthal ; la dose de tyramine ainsi absorbée dans un repas serait de quelques milligrammes.

La tyramine n'est pas dans les constituants du fromage, elle y naît de l'action du « *baccillus casei* » et d'autres germes non classés.

Van Slyke et Hart l'ont trouvée dans le fromage de chèvre préparé par le procédé habituel, alors qu'elle n'existe pas ou presque pas dans un fromage préparé à partir d'un lait qui ayant été préalablement chloroformé, ne peut subir d'action bactérienne.

C'est également par un processus de décarboxylation bactérienne, que cette base aminée existe dans les viandes putréfiées et le gibier.

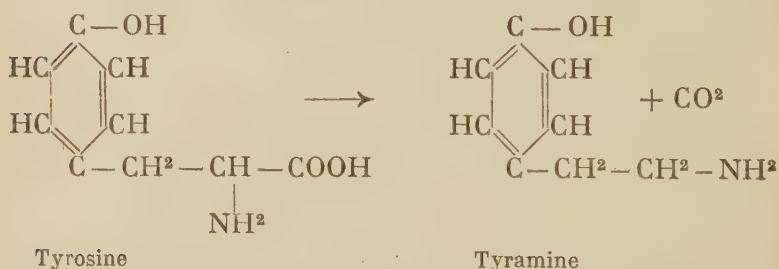
En réalité, la plupart des aliments ne sont que *tyraminogènes*, contenant non la tyramine, mais la substance mère, la tyrosine. Et nous avons vu précédemment que cet acide aminé, nutritif, indispensable, est extrêmement répandu.

II. — Décarboxylation bactérienne de la tyrosine.

La décarboxylation est la réaction qui enlève aux acides aminés leur fonction acide (groupement carboxyle COO) et les transforme en bases aminées, suivant la formule :



Pour la tyrosine, la réaction s'écrit :



La décarboxylation de la tyrosine dans l'organisme a lieu essentiellement dans l'intestin sous l'influence des germes de la putréfaction. La démonstration en a été donnée d'abord par Berthelot et Bertrand qui ont isolé le « *bacillus aminophilus intestinalis* ».

Koessler et Hanke ont recherché quelles variétés de germes transformaient la tyrosine en tyramine. Dans un milieu contenant des sels, du glycérol et de la tyrosine, ils ont cultivé 26 espèces microbiennes isolées de fèces humaines. 17 ont décarboxylé la tyrosine. L'identification bactériologique a

montré que ces germes, Gram négatif, appartenaient au groupe coli, Eberth en majorité et gardaient leur activité décarboxylante au moins un an sur milieux appropriés. Surtout ils ont noté la réaction acide des milieux de culture dont le pH atteignait 5,2 et même 5 ; en empêchant le développement de cette acidité, la tyrosine est transformée en phénols.

Le rendement de cette réaction est variable, 0,3 % avec les germes communs de la putréfaction (Barger et Walpole). Mais Sasaki utilisant le *bacterium coli commune* a pu obtenir sous forme de tyramine, 70 % de la tyrosine employée, en laissant l'action microbienne se poursuivre 40 jours.

Dans un extrait éthéré des liquides étudiés, 6 gr. de tyramine ont été obtenus, à partir de 10 gr. de tyrosine.

Mais il n'est pas que le coli ou l'Eberth qui réalisent cette transformation. Le *proteus vulgaris*, le *bacterium lactis aerogenes* ont pu, très inconstamment il est vrai, décarboxyler la tyrosine.

M. le Professeur Loeper avec Duchon et Lesure a étudié la quantité de tyramine formée sur un milieu rigoureusement dosé, contenant :

- 1 gr. 78 ‰ d'albumine d'œuf,
- 1 gr. 50 de phosphate de potassium,
- 0 gr. 75 de sulfate de magnésium.

Répartition en tubes de 15 cc. stérilisés à 110°

Pour apprécier la dislocation albumineuse, l'albumine restante est dosée 1 à 10 jours après, pour mesurer la tyramine formée, une méthode précise de précipitation, d'extraction et de titrage est utilisée.

La dislocation peut aller jusqu'à la totalité de l'albumine initiale. La formation de tyramine peut atteindre :

- 42 mgr. avec le bacille typhique,
- 125 mgr. avec le bacille pyocyanique,
- 285 mgr. avec le bacille putrificus.

Ce n'est qu'après 10 ou 15 jours que se forment les imidazols voisins de l'histamine.

En étudiant plus spécialement l'action du bacille typhique sur des milieux divers auxquels est ajoutée de la tyrosine, les résultats obtenus par M. le Professeur Loeper et ses collaborateurs ont été :

- milieu minéral + sang — 14 mgr. 7 de tyramine pour 1.000 cc. de milieu contenant 0 gr. 50 de tyrosine. Abaissement très notable du pH à 5,8.
- milieu à base de foie de veau : 20 mgr. 8 de tyramine pour 1.000 cc. de milieu.

Sur des milieux ne contenant comme source de carbone et d'azote que la tyrosine ajoutée, la production de tyramine a été insignifiante ou nulle.

En définitive, l'*aminophilus*, le *proteus vulgaris*, le *bacillus lactis aerogenes*, le pyocyanique, le *putrificus*, l'Eberth peuvent réaliser la décarboxylation de la tyrosine. Mais il semble que ce soit surtout le colibacille qui soit responsable dans le milieu intestinal de cette transformation.

Ces expériences réalisent *in vitro* ce qui se passe normalement dans l'intestin.

Parmi les facteurs qui président à la décarboxylation, nous voudrions souligner l'un d'eux : la réaction ne se fait qu'en milieu légèrement acide. M. le Professeur Loeper insiste sur l'importance de l'acidose pour la formation de la tyramine et cette constatation comporte une sanction thérapeutique :

- l'alcalinisation du contenu intestinal,
- la réduction des hydrates de carbone qui donnent naissance à des acides, l'acide lactique, en particulier.

D'ailleurs le phénomène de putréfaction qui est à l'origine de la décarboxylation de la tyrosine donne une réaction alcaline qui peut-être limite la production de tyramine.

III. — La formation tissulaire de tyramine.

L'origine endogène de la tyramine est suggérée par des recherches récentes mais dont les résultats sont encore contradictoires.

Divers auteurs ont trouvé la tyramine dans le liquide où ils avaient mis en contact des fragments d'organes et de la tyrosine ; ils croient qu'il existe une tyrosine décarboxylase dans les reins, le foie ou le pancréas.

Heinsen n'a obtenu la tyramine qu'avec des fragments de *pancréas* vivant, le pH étant à 6,5.

D'après Schuler, seuls des fragments de *rein* contiennent une décarboxylase tyrosine, à l'exclusion de tout autre organe.

Les conditions optima pour la décarboxylation de la tyrosine *in vitro* sont :

900 mgr. de coupe de rein survivant,
15 cc. d'un tampon phosphaté ; réaction légèrement acide.
température 38° ; 3 heures d'étuve.

Schuler émet les hypothèses suivantes :

- décarboxylation de la tyrosine en tyramine dans le tissu rénal,
- formation d'adrénaline à partir de la tyramine dans les surrénales.

Werle et Mennicken, Holtz confirment entièrement les résultats obtenus par Schuler avec les fragments de rein. Pas plus que lui, ils ne trouvent de tyrosine décarboxylase dans d'autres organes (foie ou pancréas).

C'est dire qu'on ne peut actuellement conclure et que des études complémentaires seront nécessaires.

Il paraît seulement probable que le foie ne forme pas de tyramine et que le rein peut la produire. Quant au pancréas nous avons vu que les résultats de Heinsen ne sont pas admis par les autres expérimentateurs.

En définitive :

- quelques aliments apportent la tyramine préformée, mais la plupart ne contiennent que la tyrosine.
- celle-ci est décarboxylée dans l'intestin, en milieu acide par les germes de la putréfaction.

Tels sont les faits certains.

TRANSFORMATION ET ÉLIMINATION DE LA TYRAMINE DANS L'ORGANISME

La tyramine formée dans l'intestin est partiellement éliminée dans les fèces. Une partie est absorbée, passe dans la circulation porte et c'est le foie qui fait subir à la tyramine ses principales transformations : oxydation, désamination, sulfo-conjugaison.

On peut dans l'urine retrouver la tyramine et ses produits dérivés. On a pu, dans l'urine des animaux en expérience, retrouver jusqu'à 40 % de la tyramine administrée. Elle y est sous forme d'acide oxyphénylacétique ou d'acide oxyphénylacéturique (Guggenheim et Löffler).

La bile aussi semble éliminer de la tyramine.

Nous n'insisterons pas sur l'*absorption intestinale* de la tyramine ; nous voulons seulement signaler les expériences de Coyle et Boyd qui ont recherché l'effet tensionnel produit par l'injection d'une solution de tyramine dans le cæcum de chiens et de chats.

Chez le chien anesthésié à l'éther, 5 mgr. par kilogramme produisent une élévation mesurable alors qu'une dose analogue d'histamine est inefficace.

On ne peut apprécier quelle est la proportion de tyramine absorbée par la muqueuse intestinale dans les conditions de l'expérience. Mais la durée d'action est plus longue que lors de l'injection intra-veineuse.

Chez le chat 30 et 40 mgr. de tyramine par kilogramme sont sans effet, la dose de 50 mgr. produit une très légère élévation.

Il existe donc une très grande différence d'absorption entre la muqueuse intestinale du chien et celle du chat.

Ces expériences mériteraient d'être reprises afin de contrôler les résultats signalés et de tenter d'expliquer ces différences considérables d'absorption selon l'animal envisagé.

Les modifications que le foie fait subir à la tyramine nous retiendront davantage. Il semble bien en effet que par divers processus, la glande hépatique modifie la tyramine, soit qu'elle l'oxyde, la transformant en un composé physiologiquement inactif, soit qu'elle réalise une sulfo-conjugaison.

Les transformations de l'amine dans le foie ont été étudiées par Ewins et Laidlaw, Bernheim, Philpot et nous décrirons les résultats obtenus par chacun d'eux.

EXPÉRIENCES D'EWINS ET LAIDLAW.

a) Administration à des chiens, *per os*, de tyramine, et examen de l'urine des 36 heures suivantes :

Dans aucun des cas, ils n'ont pu retrouver plus de 25 % de l'amine administrée.

b) *Perfusion d'organes isolés* :

1° *Perfusion de foie* (chat et lapins) par du liquide de Ringer-Locke auquel on ajoute 200 mgr. de tyramine.

Le liquide initial ainsi obtenu produirait une élévation tensionnelle considérable.

Celui prélevé après 1 heure était presque inactif.

Celui prélevé après 2 heures était tout à fait inactif.

Au total, 500 mgr. de chlorhydrate de tyramine ont été perfusés en 3 heures et 310 mgr. d'acide *p*-hydroxyphénylacétique cristallisé ont été isolés, soit 70 %.

2° Ewins et Laidlaw ont également, en raison de l'action sympathomimétique de la tyramine étudié la perfusion d'*organes innervés par le sympathique* :

— le liquide de perfusion de l'utérus en survie contient l'acide *p*-hydroxyphénylacétique.

— dans des essais sur le cœur en survie, la tyramine

ajoutée au liquide de perfusion disparaissait sans que l'on ait pu déceler dans le liquide, ni tyramine ni aucune autre substance donnant la réaction de Millon.

Ewins et Laidlaw aboutissent ainsi aux conclusions suivantes :

- la tyramine est en partie transformée dans l'organisme en acide *p*-hydroxyphénylacétique ;
- le foie survivant et le muscle utérin peuvent réaliser cette transformation ;
- le cœur isolé détermine une complète destruction de l'amine.

Cette transformation consiste en une oxydation dont Bernheim a étudié le mécanisme.

EXPÉRIENCES DE BERNHEIM.

Mélange de tyramine et d'un filtrat de foie frais de cobaye ; étude de l'influence du pH, de la concentration, de l'âge de la préparation de foie, du cyanure de potassium (qui inhibe un grand nombre d'oxydases).

Il admet l'existence de 3 systèmes d'oxydation :

- un système produit l'oxydation d'une molécule de tyramine par 4 atomes d'oxygène, ceci se produit dans les foies frais et en milieu acide ;
- un autre détermine l'absorption de 1 atome d'oxygène par molécule de tyramine en milieu alcalin.

Cette réaction aboutirait à l'aldéhyde et non à l'acide ;

- enfin absorption de 2 atomes d'oxygène par molécule de tyramine. Ce système est le plus stable ; il conduit à l'acide *p*-hydroxyphénylacétique en passant probablement par l'aldéhyde.

Enfin, Bernheim a décrit quelques modifications à ces résultats suivant le pH, l'âge de la préparation de foie.

EXPÉRIENCES DE PHILPOT.

Cet auteur a obtenu des résultats un peu différents avec de la tyramine ajoutée à des tranches de foie et à de la purée de foie.

Elle confirme l'existence dans le foie d'une *tyramine oxydase* qui est une oxydase aérobie, inhibée par le bleu de méthylène.

Mais contrairement à Ewins et Laidlaw qui opéraient d'ailleurs par perfusion *in vivo*, elle n'a obtenu que le *p*-hydroxyphénylacétaldéhyde et non l'acide correspondant.

Le rôle du foie dans le métabolisme de la tyramine, l'oxydation que subit cette base aminée dans le lobule hépatique sont donc actuellement bien démontrés.

L'oxydation de la tyramine a été le processus seul étudié jusqu'ici, oxydation par laquelle la tyramine, nocive, est transformée en un produit inactif, dépourvu de toute action physiologique.

Mais l'oxydation est-elle seule en jeu, suffit-elle à expliquer le faible taux de cette base aminée normalement trouvé dans le sang. Nous ne le croyons pas et nous pensons qu'il faut faire jouer un rôle important à la sulfo-conjugaison que réalise la glande hépatique.

LA SULFO-CONJUGAISON HÉPATIQUE. SON RÔLE DANS LE MÉTABOLISME DE LA TYRAMINE

Nous avons vu quelles étaient les données actuellement admises concernant le métabolisme de la tyramine, en particulier quelles modifications chimiques lui faisait subir le parenchyme hépatique.

Nous voudrions envisager maintenant un des modes d'action de la fonction antitoxique du foie : la sulfo-conjugaison. Celle-ci a été très étudiée pour les phénols, l'indol.

Nous désirons montrer que la tyramine, base aminée toxique, est peut-être neutralisée, rendue inoffensive, inactive par le foie. Nous étudierons très brièvement :

- d'abord les données classiques sur la sulfo-conjugaison et sur le soufre circulant, la thiémie (Loeper) ;
- puis nous relaterons les expériences de M. le Professeur Loeper et de ses collaborateurs, qui ont réussi la synthèse de la tyramine avec un corps soufré, ce nouveau corps ayant perdu toute toxicité.

I. — La sulfo-conjugaison.

est un processus chimique par lequel le foie modifie certaines substances. C'est une combinaison des produits de la digestion des protides avec des dérivés soufrés.

De nombreux travaux ont été consacrés à la sulfo-conjugaison, qui permettent actuellement d'admettre les faits suivants :

Après l'action chimique des suc digestifs clivant la molécule albuminoïde, les produits de dégradation subissent l'action des germes de la putréfaction dans le gros intestin. Ces germes attaquent surtout 3 produits de la désintégration des protéiques :

- la *tyrosine*, en passant par les acides oxyaromatiques (acide oxyphényl propionique et acide oxyphénylacétique), aboutit au para-crésol et au phénol ($\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^5$).
- la phénylalanine aboutit à l'acide benzoïque.
- le tryptophane est amené, après différentes transformations, à l'état de scatol et d'indol.

Tous ces produits sont toxiques ; une partie est éliminée par les fèces, une autre absorbée par l'intestin, et c'est cette partie qui traverse le foie et y est transformée.

Ce sont le phénol, mais surtout l'indol dont la sulfo-conjugaison a été étudiée par de nombreux auteurs.

a) **Les Phénols.** — Herter et Walkermann, en expérimentant sur la pulpe de foie frais, ont constaté qu'elle retenait le phénol et le crésol, avec une telle avidité qu'ils ne peuvent plus en être séparés par distillation.

Gilbert, en confirmant ces faits, a montré que le foie *in vivo* avait le même pouvoir que le foie isolé du corps.

L'intervention hépatique est interprétée par Baumann et Brieger comme un phénomène de déshydratation identique au mécanisme habituel de l'éthérification et consistant en l'union des phénols avec l'acide sulfurique, lui-même préformé dans le foie.

Selon Maillard, la sulfo-conjugaison des phénols ne nécessite nullement la formation préalable de l'acide sulfurique ; et, la soudure des phénols avec la taurine (substance soufrée provenant de la cystine) pourrait être faite sans oxydation préalable.

b) **L'Indol**, absorbé par l'intestin, est transformé par l'or-

ganisme en un produit d'oxydation : l'indoxyle, qui se combine ensuite à l'acide sulfurique pour former l'acide indoxyl-sulfurique, état sous lequel il est éliminé par l'urine.

Le composé d'élimination urinaire de l'indol a été appelé indican ; mais il n'est pas le seul composé indigogène de l'urine ; lorsque l'indoxyle se trouve dans l'organisme en surabondance par rapport à l'acide sulfurique, il y a glycurono-conjugaison aboutissant à l'acide indoxylglycuronique. Maillard d'ailleurs propose de supprimer la vieille dénomination d'indican urinaire et de réunir tous les corps indoxyliques de l'urine sous le nom d'indoxyle urinaire que l'on dose par une méthode colorimétrique.

Où se produisent, dans l'organisme, l'oxydation et la conjugaison de l'indol ?

Il est classique d'admettre que ces transformations se font dans le foie qui joue vis-à-vis de l'indol un double rôle :

- 1° un *rôle de destruction* : une partie de l'indol étant fixée par le foie (fonction indolpexique de Gilbert et Weill) ;
- 2° un *rôle de transformation*, qui aboutit après oxydation à des conjugaisons. Ce rôle du foie paraît bien établi par une série d'expériences :

Cl. Gautier et Ch. Hervieux ont montré qu'une grenouille hépatoprivée élimine à l'état d'indol la plus grande partie de cette substance injectée sous la peau, alors que dans la majorité des témoins, l'indol injecté se trouve dans l'urine à l'état de chromogène indoxylque.

Plus récemment, Guy Laroche et Jean Desbordes ont confirmé cette opinion : si l'on injecte de l'indol dans la veine porte, on trouve de l'indoxyle dans la veine sus-hépatique.

Houssay a montré que le foie arrête l'indol au fur et à mesure qu'il arrive par la veine porte, et le transforme en indoxyle ; sans foie, l'indol persiste dans le sang circulant et ne passe pas à l'état d'indoxyle.

« Au total, la sulfo-conjugaison apparaît comme un pro-

cessus de désintoxication, constituant un mécanisme biochimique important de la fonction antitoxique du foie » (Binet).

II. — Et surtout le *rôle considérable joué par le soufre* dans l'organisme doit être une fois de plus souligné.

M. le Professeur Loeper a dénommé soufre circulant, le soufre d'entretien ou de déchet que le sang transporte aux différents organes ou reçoit d'eux. La thiémie atteint 0 gr. 07 à 0 gr. 10 par litre de sérum dont 70 à 80 % est constitué par du soufre oxydé. Le soufre circulant reconnaît une double origine :

- exogène : alimentaire,
- endogène, étudiée par M. le Professeur Loeper et ses collaborateurs qui ont montré que 3 processus peuvent donner naissance au soufre : la cytolyse, la protéolyse, l'hémolyse.

Le soufre qui parvient au foie est par lui fixé, utilisé, éliminé. Une partie sert à la sulfo-conjugaison, une autre passe dans la bile sous forme de taurine, mais la sulfo-conjugaison et la formation de taurine exigent un travail préalable de fixation et d'oxydation du soufre. C'est ici qu'interviennent les fonctions thiopexique et thio-oxydante du foie.

Dans les cirrhoses, il y a imperfection à l'oxydation du soufre, et cette imperfection est souvent parallèle à la gravité de l'hépatite. Il y a augmentation du soufre circulant, qui dépend de la défaillance de la fonction thiopexique, il y a réduction du coefficient d'oxydation qui ne peut dépendre que de la défaillance de la fonction thio-oxydante (Loeper, Decourt et Garcin).

Enfin, Binet a étudié le glutathion, composé soufré de formule très complexe ; il a noté la diminution du glutathion hépatique dans certaines circonstances pathologiques, notamment dans les altérations hépatiques.

III. — Sulfo-conjugaison possible de la tyramine.

Notre Maître, M. le Professeur Loeper, a pensé que la tyramine était peut-être sulfo-conjugée dans le foie.

A priori, le groupe phénolique apparaissait susceptible de fixer le soufre, comme il le fixe dans le phénol, le crésol, l'indoxyle et d'autres corps voisins.

J. Parrod, dans le laboratoire de M. le Professeur Loeper et selon ses directives a tenté de réaliser par synthèse un composé tyramine-sulfurique et après de multiples essais, y est complètement parvenu.

On fait réagir la tyramine sur l'acide amido-sulfonique en chauffant à 160° pendant 20 heures : 0 gr. 75 de tyramine, 0 gr. 25 de chlorhydrate de tyramine et 0 gr. 75 d'acide amido-sulfonique.

On reprend le produit brut à l'ébullition par l'alcool, l'ammoniaque, et l'on redissout le résidu dans l'eau bouillante.

Ainsi obtient-on par refroidissement un acide tyramine-sulfurique, produit cristallisé, incolore, contenant 44 % de C, 5,10 % de H, 6,45 % de N et 14,76 % de S et que l'on peut appeler acide tyramine-sulfurique, car le radical SO^3H paraît bien fixé sur l'oxygène phénolique.

L'étude physiologique de ce corps est intéressante. Il a perdu par la sulfo-conjugaison les propriétés capitales de la tyramine. Injecté dans la veine du chien à la dose de 10 cgr., ce qui correspond à 6 cgr. de tyramine, il ne détermine ni hypertension, ni paralysie intestinale. Injecté dans la veine du lapin à la dose de 1 cgr., il ne produit aucune élévation de la glycémie (0,87, puis 0,89).

L'élément tyramine n'y a point été pourtant altéré, car on le régénère par action de l'acide chlorhydrique. Alors, la solution ainsi obtenue, injectée dans la veine du chien après neutralisation de l'acide par la soude, détermine à nouveau l'hypertension et la paralysie intestinale ; injectée au lapin, même sous la peau, elle provoque une élévation de 0,19 à

0,24 cgr. de glucose. Cet élément isolé se comporte donc à nouveau comme la tyramine pure. Les expériences qui ont porté sur 3 chiens et 2 lapins, prouvent donc la décapitation par l'*addition d'un élément sulfurique* des propriétés fondamentales de la tyramine.

Ces très intéressantes expériences faites par MM. M. Loeper, A. Lemaire, J. Cottet, J. Loeper et J. Parrod ajoutent aux connaissances sur la neutralisation de certains corps toxiques et de certaines bases aminées, un élément intéressant. Il est parfaitement possible qu'une telle conjugaison ait lieu dans le foie.

IDENTIFICATION ET DOSAGE

Le dosage de substances aussi complexes que la tyramine n'est pas un dosage pondéral, un dosage précis, et nous ne pouvons, dans les observations que nous présentons, prétendre avoir des chiffres exacts en valeur absolue.

De nombreuses techniques ont été utilisées, toutes passibles du même reproche d'imprécision ; nous exposerons rapidement le principe de certaines d'entre elles et nous détaillerons ensuite le procédé mis au point et actuellement employé par MM. Lesure et Thomas dans le laboratoire du Professeur Loeper. Il paraît donner une approximation très suffisante.

Pour déceler qualitativement la tyramine, on peut se servir de toutes les méthodes colorimétriques employées pour la détermination des phénols : coloration rouge avec le réactif de Millon, verte avec le réactif de Morner, bleue avec le réactif de Folin ; mais ces réactions colorées ne sont pas très spécifiques et n'indiquent réellement la présence de tyramine qu'avec des préparations purifiées ne contenant aucun autre dérivé phénolique.

Il faut nécessairement isoler préalablement la tyramine.

I. — Méthodes pondérales.

1^o Winterstein a utilisé le procédé de Kossel et Kutscher (précipitation par l'acide phosphotungstique). La tyramine passe dans la fraction de la lysine avec la phényléthylamine et on les sépare l'une de l'autre par cristallisation fraction-

née. Mais cette méthode compliquée est d'un rendement très faible.

2° Barger et Walpole alcalinisent un extrait (légèrement acidifié par HCl) avec la soude. L'alcool amylique dissout la phényléthylamine et laisse la tyramine dans la liqueur aqueuse. Lorsque la phényléthylamine est extraite, la liqueur alcaline est acidifiée par HCl, puis alcalinisée de nouveau par CO^3Na^2 et épuisée par l'alcool amylique qui dissout alors la tyramine.

II. — Méthodes colorimétriques.

1° Hanke et Koessler. — C'est la réaction colorée que divers phénols donnent avec la solution alcaline d'acide *p*-diazobenzène-sulfonique que Hanke et Koessler utilisent.

Les phénols présentant une position para libre se copulent très vite en donnant des dérivés jaunes ; les phénols qui ont en position para, un groupe de substitution exempt de NH^2 se copulent plus lentement et c'est la coloration rouge qui prédomine.

La tyrosine et la tyramine copulées en solution de CO^3Na^2 donnent d'abord une coloration rougeâtre qui se transforme bientôt en une coloration jaune d'intensité variable. Si l'on ajoute un peu de chlorhydrate d'hydroxylamine, il se produit une coloration bleu-rouge intense dont l'intensité est directement proportionnelle à la teneur en tyrosine ou en tyramine.

La tyramine, par cette méthode, est dosée dans un extrait obtenu par l'alcool amylique à 1 % près.

2° Heinsen et Wolf. — Ces auteurs modifient la technique de Gerngross, Voss et Herfeld, selon laquelle les phénols substitués en para et conservant un H en position ortho (la tyramine rentre dans ce groupe, mais n'est pas la seule) forment avec le 1-2 nitroso-naphtol, en présence de NO^3H concentré un composé coloré en rouge.

Mais il est nécessaire d'utiliser de grandes quantités de sang.

3° Müller. — Il a amélioré la méthode précédente : le sérum est déféqué à l'acide trichloracétique, le filtrat concentré est alcalinisé par CO_3Na^2 , agité avec de l'alcool amylique ; après centrifugation, ce dernier est décanté et additionné dans un tube à essai d'acide sulfurique normal.

Après agitation, on laisse se rassembler l'acide au fond du tube, on le recueille à la pipette et on l'additionne d'une solution alcoolique de 1-2 nitrosonaphtol à 1‰. Après ébullition, on ajoute une goutte de NO^3H . On obtient une coloration rouge qui, dans certaines conditions précisées par l'auteur, peut servir de base aux évaluations colorimétriques de la tyramine.

Cette technique ne paraît pas d'une spécificité tout à fait rigoureuse et, malgré les conditions d'expérience indiquées, elle semble bien présenter une certaine approximation. Signalons cependant que Govaerts et Dicker ont constaté que la réaction est positive chez les néphrétiques hypertendus et que les extraits obtenus à partir des liquides pathologiques, injectés à des chiens, produisent un effet hypertenseur.

4° Schwartz et Riegert. — Ces auteurs emploient la permutite (silicate d'alumine synthétique) qui adsorbe de nombreuses substances et présente l'avantage d'abandonner intégralement les corps adsorbés lorsqu'elle est traitée par des solutions salines concentrées ou des alcalins.

Il est nécessaire d'utiliser de fortes doses de permutite (5 gr. au moins) pour adsorber la totalité de la tyramine dans l'eau et le sérum dilué ; la tyrosine n'est pas adsorbée dans ces conditions. Pour défixer, on emploie l'ammoniaque qui nécessite des précautions spéciales.

III. — Technique de Loeper, Lesure et Thomas.

A. — SANG ET LIQUIDES DE PONCTION (ŒDÈME, ASCITE, etc...).

Principe : la désalbumination du sérum ou liquide de ponction se fait par l'alcool-acétone, contenant en dissolution de l'acide phosphotungstique qui se combine aux bases recherchées avec formation de phosphotungstates d'histamine et de tyramine solubles.

Le faible point d'ébullition de ce mélange (55 à 60°) permet une *légère* hydrolyse acide, sans entraîner une rupture ou une désintégration trop profonde de l'édifice protidique ; les complexes se trouvent ainsi dissociés et il y a mise en liberté des substances recherchées.

Le liquide solvant dans lequel on aura déplacé les phosphotungstates par la soude alcoolique, sera évaporé et l'on emploiera comme liquide extractif, l'*éther* éthylique qui dissout la tyramine (indice de tyramine) et laisse l'histamine.

Pour les dosages, on emploie le réactif de Folin modifié pour la tyramine. Le titrage colorimétrique est effectué par rapport à un étalon connu.

Technique. — Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 20 cc. de sérum, 100 cc. d'un réactif (A. I. P.). Le réactif A. I. P. s'obtient en mélangeant, à parties égales, de l'acétone et de l'alcool isopropylique ; dans 100 cc. de ce mélange, on fait dissoudre 0 gr. 50 d'acide phosphotungstique et on ajoute 2 cc. HCl/N.

Après une légère agitation, le ballon est mis au bain-marie (sans que l'eau bouillante touche le fond du ballon) et on laisse deux à trois minutes dès que l'acétone a commencé à distiller. On laisse refroidir.

Le mélange froid est filtré à la trompe et passe facilement ; on lave le précipité avec 10 ou 15 cc. d'alcool-acétone.

Le filtrat total obtenu est distillé à faible température, et

quand il ne reste plus que 5 cc. de résidu aqueux (apporté par l'eau du sérum), on termine l'évaporation au bain-marie ou à l'étuve au-dessous de 100°, très lentement, et l'on déplace les phosphotungstates par quelques centimètres cubes de NaOH/N alcoolique jusqu'à réaction alcaline. On termine la dessiccation complètement.

Le résidu est introduit dans une cartouche avec du sable et du sulfate de soude anhydre dans un micro-Kumagava et l'on procède à l'extraction pendant quelques heures à l'éther.

L'éther distillé laisse un résidu qui est repris par quelques centimètres cubes d'eau chaude, légèrement acidulée par HCl (5 cc. max.).

Le titrage de la tyramine ou plutôt de l'indice de tyramine, est effectué colorimétriquement par le réactif phosphomolybdotungstique dont la formule est la suivante :

Tungstate de sodium.....	6,6
Molybdate de sodium.....	4,8
Eau distillée.....	15
Pyrophosphate de sodium.....	26
Eau distillée.....	50
HCl off.....	25

mélange que l'on soumet à l'ébullition pendant 6 heures dans un appareil à reflux et dont on parfait le volume à 200 cc.

On opère le titrage comme il suit :

Solution à doser (liquide déféqué	
sérum par exemple)	5 cc.
Réactif	0 cc. 5
Solution CO ³ Na ² (saturée)	15 cc.

pour un étalon de 0 mgr. 1 par centimètre cube, l'étalon étant constitué par une solution de chlorhydrate de tyramine.

B. — URINES.

1^o *Défécation de l'urine.* — On utilise le procédé de Hanke et Koessler dont tous les détails ont été mis au point par M^{lle} Lelu.

50 cc. d'urine sont déféqués par 10 à 25 cc. (selon les urines) d'une solution saturée d'acétate neutre de plomb ; après agitation, le mélange est additionné d'une solution de soude caustique ajoutée par petites portions jusqu'à réaction légèrement alcaline au papier de tournesol, ou mieux en observant le changement de teinte du précipité (ne pas mettre un excès de soude) ; certaines urines demandent une plus grande quantité d'acétate de plomb, mais un trop grand excès rend le dosage impossible.

Après un repos de quelques heures, on parfait le volume de 100 cc. et on filtre. A 25 cc. de filtrat, on ajoute 25 cc. de solution de phosphate disodique saturée pour se débarrasser de l'excès de plomb ; après un léger repos, on filtre.

2^o Pour déterminer l'*indice de tyraminurie*, on procède comme il suit : une quantité aliquote du filtrat est additionnée de quelques gouttes de HCl/N pour enlever toute alcalinité ($\text{pH} = 4$ à 5) et mise à bouillir jusqu'à réduction du volume au tiers pour chasser les phénols volatils. La tyramine n'est pas déplacée ; après refroidissement, on ramène au volume initial avec de l'eau distillée et on titre colorimétriquement avec le réactif de Folin, ainsi qu'il a été dit pour le sang. Les résultats sont exprimés en chlorhydrate de tyramine et par comparaison avec une solution étalon à 0 mgr. 1 centimètre cube.

Il est certain que cette méthode de dosage n'est pas à l'abri de toute critique.

La plupart des substances gênantes ou parasites sont bien enlevées préalablement ; mais les réactions chimiques qui permettent cette élimination, peuvent :

- ou dégrader plus ou moins les complexes moléculaires libérant des substances qui n'existent pas normalement à l'état libre ;
- ou détruire ou retenir une partie du corps à doser ou laisser au contraire intactes des fractions de substances voisines.

Enfin, il s'agit d'une technique colorimétrique appliquée à un dosage biologique et l'on ne peut prétendre à la précision du dosage de corps définis, synthétiques, isolés.

Nous voyons à cette méthode basée sur la formation de phosphotungstate soluble l'avantage sur les autres procédés colorimétriques : d'être moins brutale que la défécation trichloracétique ou l'hydrolyse chlorhydrique, et plus pratique parce que nécessitant moins de sang et de manœuvres que la méthode de Heinsen et Wolf.

« Ces réserves faites, les conclusions obtenues peuvent cependant présenter un intérêt relatif *en clinique* par la comparaison des moyennes obtenues pour les cas *normaux* et les cas *pathologiques*, et en attendant que les chimistes parviennent à établir des procédés à la fois simples, rapides, spécifiques et rigoureux » (Lesure).

LA TYRAMINÉMIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

LA TYRAMINÉMIE NORMALE.

Elle a été peu étudiée. Par la réaction colorimétrique notre Maître, M. le Prof. Loeper, trouve la tyraminémie de l'homme normal aux environs de 2 mgr. par litre de sérum. Ce taux paraît relativement stable, mais l'on peut encore considérer comme normales les fluctuations comprises entre 1,5 et 3 mgr. On ne peut donc dire qu'il y a élévation de la tyraminémie qu'au-dessus de 3 mgr. par litre de sérum.

TYRAMINÉMIE PATHOLOGIQUE.

M. Loeper a recherché dans de nombreux cas quelle pouvait être la teneur du sang en cette base aminée.

Chez les *cancéreux*, élévations très variables de 3 à 8 mgr.

Chez les *asystoliques*, chiffres sensiblement normaux de 2 à 3 mgr.

L'aminémie des *pneumopathies tuberculeuses et non tuberculeuses* a été étudiée dans la très belle thèse de notre collègue et ami Herrenschildt. Il aboutit aux conclusions suivantes :

— Augmentation de la tyramine sanguine :

dans les tuberculoses ulcéro-caséuses sévères (3 à 8 mgr.);

dans les suppurations broncho-pulmonaires (3 à 6 mgr.) ;

dans les néoplasies (5 à 8 mgr.).

— De plus l'expectoration des suppurations broncho-pulmonaires contient toujours une proportion appréciable ou élevée

de tyramine (15 à 30 mgr.), comme aussi d'imidazols (10 à 25 mgr.).

Nous voudrions insister un peu plus (encore que cela ne soit pas exactement l'objet de ce travail) sur les rapports existant *entre les modifications de la tyraminémie et l'hypertension, les néphrites.*

On a vu que l'action physiologique la plus nette et la plus constante est l'élévation tensionnelle, qu'il s'agisse d'administration digestive, sous-cutanée ou intra-veineuse de la drogue.

Cette modification est celle que presque tous les expérimentateurs ont utilisé pour l'identification physiologique de la tyramine (mais non pour son dosage).

C'est l'hypertension tyraminique que le Prof. Loeper et ses collaborateurs ont étudiée chez l'animal et ont pris comme test de cette substance dans les expériences entreprises.

Aussi les travaux sur le pouvoir hypertenseur de cette base aminée chez l'homme sont-ils nombreux.

La tyramine n'est-elle chez les hypertendus, les néphritiques chroniques, qu'un témoin au même titre que l'urée ? A-t-elle au contraire un rôle pathogénique, est-elle la substance ou du moins l'une de celles qui permettent d'admettre une théorie humorale de l'hypertension.

Cette hypothèse n'est certes pas récente, d'un mécanisme humoral de l'hypertension. Abelous trouvait dans l'urine des substances aminées hypertensives. L'adrénaline paraissait à l'origine tout expliquer. Mais cependant, elle ne répond pas à toutes les objections.

Les auteurs allemands les premiers ont étudié le rôle de la tyramine dans l'hypertension de l'homme.

Heinsen et Wolf estiment que l'hypertension des hypertoniques pâles est liée à l'augmentation de la tyraminémie. Dans cette affection qu'ils opposent à l'hypertension floride ou rouge un certain nombre d'arguments plaident en faveur de cette théorie :

- l'injection d'un sang d'hypertonie pâle a sensibilisé l'animal à l'adrénaline (Hulse et Franke) ;
- l'urine d'hypertendu pâle a provoqué chez l'animal une élévation tensionnelle, alors que celle des hypertendus rouges restait inefficace (Bohn).

Heinsen et Wolf ont trouvé, par la réaction au 1-2 nitrosonaphtol, une élévation de la tyramine sanguine chez les hypertendus pâles avec néphrite, alors que la recherche s'avérait négative chez les hypertendus rouges, dans les glomérulonéphrites aiguës, et, bien entendu chez tous les sujets non hypertendus.

La ligature unilatérale de l'artère rénale chez le chien leur a montré en 5 à 7 jours, une notable hypertension accompagnée de la survenue de tyramine dans le sang circulant.

Paunz, par des injections quotidiennes du produit chez le chien, pendant un an, a obtenu des altérations rénales comparables à celles de la néphrosclérose maligne.

Mais de nombreuses objections ont été faites à cette hypothèse.

Robbers a montré par perfusions continues de tyramine qu'après l'hypertension initiale, la tension artérielle redevenait à peu près normale et que même si on augmentait la dose, la tension artérielle avait tendance à baisser. Loeper, Lemaire et Cottet ont confirmé ce fait.

Enger et Arnold surtout ont critiqué les expériences de Heinsen et Wolf. Ils ont trouvé que la tyraminémie élevée était inconstante dans l'hypertension pâle et qu'au total le nombre des résultats négatifs dépassait même celui des résultats positifs.

MM. Loeper, Lemaire et Cottet ont tout récemment communiqué le résultat des recherches qu'ils ont pratiquées chez une quarantaine de malades atteints de néphrite chronique.

Dans presque tous les cas, il y avait une tyraminémie élevée, sans qu'on puisse noter de parallélisme constant entre cette élévation et l'hypertension, l'azotémie ou l'anémie.

L'expérimentation leur a également montré l'accroissement de la tyramine par un obstacle rénal (ligature des uretères chez le chien).

L'acidose fréquente chez les néphrétiques est d'ailleurs, on l'a vu, un facteur important pour la formation de la tyramine dans les tissus. Et dans les observations publiées, les taux les plus élevés de tyramine accompagnent les réserves alcalines les plus basses.

La tyraminémie est donc constamment élevée dans les néphrites hypertensives, sans qu'on puisse dire qu'elle est le seul facteur hypertensif, sans qu'on puisse nier son rôle dans l'élévation tensionnelle.

Surtout, la tyramine détermine des lésions. M. Loeper et Gilbrin ont, par des injections répétées au lapin, provoqué des lésions scléro-athéromateuses ectasiantes de l'aorte, moins étendues, moins profondes, mais aussi évidentes que celles que détermine l'adrénaline.

Si nous avons voulu exposer très sommairement les principales notions acquises en ce domaine, c'est que les doses de tyramine les plus élevées ont été constatées dans la sclérose rénale et dans la cirrhose du foie.

Cela s'explique puisque le foie transforme la tyramine et la bile en draine une partie, le rein élimine la tyramine et les produits désintégrés dans le parenchyme hépatique.

OBSERVATIONS

Nous avons pu rassembler depuis 2 ans dans le service de notre Maître M. le Professeur Loeper, 72 observations d'affections hépatiques dans lesquelles ont été recherchés les taux d'aminémie.

Nous présentons 58 cas d'hépatite éthylique et 14 cas d'affections autres que cirrhoses.

Nous groupons ces observations en 3 catégories :

- I. Les hépatites stabilisées, où l'évolution paraît relativement bénigne, où le malade a quitté l'hôpital amélioré.
- II. Les hépatites graves.
- III. Les affections hépatiques autres que les cirrhoses.

Nous devons signaler que dans toutes ces observations, l'étude des bases aminées a porté à la fois sur l'histamine (ou mieux le groupe imidazols) et sur la tyramine.

Nous donnons donc les 2 chiffres trouvés et le rapport tyramine sur imidazols. Mais nous n'avons tenu aucun compte de l'imidazolémie qui a été étudiée ailleurs dans les affections hépatiques et notamment dans la thèse si documentée de notre collègue et ami Varay qui a exposé les faits actuellement connus : « Les travaux du Professeur Loeper et de ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence dans le sérum et les humeurs des malades atteints d'hépatite hydropigène, de substances du groupe des imidazols, apparentées à l'histamine. L'effet hydropigène de certains imidazols est expérimentalement démontré. »

Hépatites stabilisées ou bénignes.

OBS. N° 1. — All... Paul, 42 ans, manoeuvre.

Entré pour ascite et œdème des membres inférieurs. Le début des troubles remonte à un mois. Depuis peu, épistaxis, pituites, crampes. Ethylisme avoué : 3 litres de vin par jour.

A l'examen, œdème volumineux des membres inférieurs avec ecchymoses purpuriques ; ascite de moyen volume à formule mécanique ; circulation collatérale latéro-abdominale. Surtout nombreuses taches rubis : une douzaine, environ, dont certaines, de très petite dimension semblent d'apparition récente. Foie débordant de trois travers de doigt. Rate percevable, non palpable. Par ailleurs, rien à signaler, si ce n'est : urines rares et foncées. T. A. : 12-7. Système nerveux : normal.

En dehors des taches rubis, nombreuses sur l'abdomen et le thorax, on note l'existence d'un certain nombre de lésions vasculaires superficielles, notamment, des étoiles vasculaires animées de battements sur le dos des mains ; d'autres, non battantes, sur les avant-bras et la partie supérieure du tronc.

T. S. : 4 minutes. - T. C. : 7 minutes. Le signe du lacet ne fait apparaître aucune lésion nouvelle.

Bases aminées.

10-2-37		Sang	Urine	Ascite
Imidazols		traces	133	traces
Tyramine		6,5	168	4,6
Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée	
1 ^{er} échantillon	75 cc.	28,60	1,28	
2 ^e »	50 »	30,36	1,51	
3 ^e »	50 »	0	0	
4 ^e »	60 »	0	0	

Volume total : 205 cc.

Glycémie : 1 gr. 15 ; Urée : 0 gr. 48 ; Cholestérol : 1 gr. 10 ; B.-W. très positif.

Sous l'action d'une thérapeutique mercurielle, la diurèse assez rapidement atteint 2 litres et le malade part le 1^{er} avril 1937 amélioré. En somme, *hépatite éthylique avec gros foie, ascite et œdème des membres inférieurs. Existence de taches rubis et surtout de nombreuses télangiectasies. Amélioration.*

OBS. N° 2. — M. Lu... Nicolas, 55 ans, ébéniste.

Entre salle Dieulafoy, pour épistaxis dont l'origine hépatique est indiscutable. Ebauche de circulation collatérale météorisme abdominal ; bord inférieur du foie à l'ombilic ; rate palpable. Cirrhose associée à une polynévrite des membres inférieurs. L'éthylisme est d'ailleurs avoué.

Bases aminées.

12-4-37. Sang.	Imidazols.....	1,5
	Tyramine.....	3,2
	Rapport $\frac{T}{I}$	2,1

<i>Galactosurie</i>	Galactose ‰	Galactose éliminée	
1 ^{er} échantillon	65 cc.	13,86	0,90
2 ^e »	125 »		
3 ^e »	225 »	0	0
4 ^e »	650 »		

Volume total : 1.715 cc.

Urée : 0 gr. 54 ‰ ; Cholestérol : 2 gr. 05 ‰.

En somme, *épistaxis au cours d'une hépatite éthylique à son début.*

OBS. N° 3. — M. Bon... Antoine, 54 ans, machiniste.

Entre salle Brissaud pour *une épistaxis dont l'origine hépatique est certaine* : hépatite éthylique au début. Ce malade a déjà été hospitalisé trois fois pour la même raison. Ethylisme avoué. Tremblement généralisé minime. Taches rubis sur le thorax et l'abdomen. Foie 15 cm. sur la ligne médiane, dur et un peu douloureux. Pas d'ascite ni de circulation veineuse collatérale.

Réflexes tendineux vifs. - T. A. : 17-9.-T. S. : 3 minutes. - T. C. : 30 minutes. Signe du lacet positif.

Bases aminées.

15-6-37. Sang.	Imidazols.....	2,8 mgr. ‰
	Tyramine.....	9,1 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	3,2
28-9-38.	Imidazols.....	1,4 mgr. ‰
	Tyramine.....	6,2 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	4,4

<i>Galactosurie</i>	Galactose ‰	Galactose éliminé
1 ^{er} échantillon.....	110 cc. 27 gr.	2 gr. 95
2 ^e , 3 ^e , 4 ^e échantillons...	0	0

Urée : 0 gr. 32 ‰.

En somme, *épistaxis, manifestation d'une cirrhose hypertrophique anascitique*. T. A. : 17-9.

Obs. N° 4. — M. Bea... Edmond, 60 ans.

Entre salle Brissaud pour augmentation du volume de l'abdomen. Cirrhose éthylique indiscutable avec ascite et œdème des membres inférieurs. Après paracentèse retirant 10 litres, on palpe le foie dur, hypertrophié : bord supérieur 3 travers de doigt au-dessous du mamelon, bord inférieur 1 travers de main au-dessous des fausses côtes. Rate non perceptible.

Bases aminées.

	Sang	Ascite
4-8-37 Imidazols.....	2,7	2,1 mgr. ‰
Tyramine.....	9,1	8,2 mgr. ‰
Rapport $\frac{T}{I}$	3,3	3,9

L'examen du liquide d'ascite a montré : Albumine (totale) : 9,36 ‰
Formule : quelques polynucléaires et lymphocytes très peu de cellules endothéliales.

Urée : 0 gr. 35. Cholestérine : 1 gr. 25.

En somme, *cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème des membres inférieurs*.

Obs. N° 5. — M. Lan... Léon, 33 ans.

Entre salle Brissaud pour une épistaxis très abondante, ayant nécessité son hospitalisation d'extrême urgence à Marmottan d'où on

l'a transporté à Saint-Antoine. A son entrée, anémie très marquée à 1.900.000 globules rouges.

Ethylisme net (tremblement, facies subictérique).

Foie de volume augmenté. Rate non percutable.

Pas d'autre altération clinique en rapport avec l'éthylisme.

Bases aminées.

17-7-37. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	8,5 mgr. ‰

Les numérations globulaires successives ont montré sans modification de la formule blanche, une réparation lente de l'anémie :

le 8-7-37	G. R. : 1.900.000
17-7-37	» 2.300.000
26-7-37	» 3.620.000

B.-W. négatif.

En bref : *cirrhose avec anémie due à des hémorragies. Amélioration.*

OBS. N° 6. — M. Ley... Ernest, 50 ans, manoeuvre.

Le malade est entré à l'hôpital, salle Dieulafoy pour asthénie et anorexie datant d'un mois environ. Météorisme marqué, circulation collatérale discrète. Foie volumineux, dur, sensible, de surface un peu grenue. Son bord supérieur est à 1 travers de main au-dessous du mamelon, le bord inférieur passant à 2 travers de doigt au-dessous de l'ombilic. Rate percutable sur 1 travers de main, non palpable. Pas d'œdème des membres inférieurs. Réflexes tendineux normaux. Le reste de l'examen est négatif. Antécédents de bilieuse hémoglobino-urique au Cambodge en 1916, mais n'a eu aucun trouble depuis lors. Pas de signes cliniques de syphilis, cependant B.-W. très positif. Ethylisme avoué : 2 litres de vin par jour et 3 ou 4 apéritifs.

Bases aminées.

12-10-37. Sang.	Imidazols.....	Néant
	Tyramine.....	5,4 mgr. ‰

En somme, *cirrhose éthylique, hypertrophique, anascitique chez un sujet spécifique et présentant des antécédents d'hépatite. Amélioration.*

OBS. N° 7. — M. Cha... André, 57 ans.

Entre salle Dieulafoy pour ascite volumineuse de constitution assez rapide, circulation veineuse collatérale à type porte. Ascite abon-

dante. Foie et rate non perceptibles. Œdème des membres inférieurs. Varicosités des pommettes et subictère conjonctival. Pas d'aspect carminé de la muqueuse buccale. T. A. : 17-9. Râles, congestifs aux deux bases. Système nerveux normal. Pas de signes de syphilis. B.-W. négatif.

Une ponction évacuatrice retire 12 litres d'un liquide contenant 27 gr. d'albumine et présentant une formule mixte. Après ponction on peut apprécier les limites du foie de consistance dure mais non douloureux. Bord supérieur 4 travers de doigt sous le mamelon, bord inférieur 1 travers de main sous le bord costal, 15 cm. sur la ligne mammaire. Rate percevable, non palpable.

Bases aminées.

23-9-37. Ascite.	Imidazols	traces
	Tyramine	3,1 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	125 cc.	45 gr. 99	5 gr. 74
2 ^e »	75 cc.	9 gr. 93	0 gr. 74
3 ^e »	112 cc.	4 gr. 30	0 gr. 48
4 ^e »	1 l. 250	0	0

En somme, *cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème*. T. A. élevée. *Amélioration.*

Obs. N° 8. — M. Gui..., 49 ans, peintre.

Le malade entre salle Dieulafoy pour hématomèse survenue 3 semaines auparavant. Il y a 3 ans, épistaxis très abondante ; depuis, pituites matutinales. Tremblements, cauchemars.

A son entrée, œdème des membres inférieurs, abdomen tendu avec circulation collatérale minime. Ascite de moyenne abondance ne permettant pas d'apprécier les dimensions du foie. Pas de manifestations hémorragiques ; pas d'étoiles vasculaires. T. A. : 12-6.

Bases aminées.

11-10-37. Sang.	Imidazols.....	3,1 mgr. ‰
	Tyramine.....	5,7 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	1,8
12-11-37.	Imidazols.....	2,9 mgr. ‰
	Tyramine.....	6,6 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	2,3

Galactosurie

		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	175 cc.	18,45	3 gr. 22
2 ^e »	250 cc.	9,74	2 gr. 43
3 ^e »	310 cc.	4,10	1 gr. 27
4 ^e »	850 cc.	traces	traces

Urée : 0 gr. 32. Cholestérol : 1 gr. 25. B.-W. négatif.

Hépatite éthylique avec hématomèse. Amélioration.

OBS. N° 9. — M. Pri..., 47 ans, garçon de bureau.

Ce malade entre salle Brissaud pour une hématomèse survenue la veille au soir. Il y a 2 ans, avait déjà été diagnostiqué une hépatite qui s'était alors manifestée par de l'œdème des membres inférieurs et de l'ascite. Les mêmes troubles s'étaient reproduits il y a 6 mois, mais avant cette hématomèse de nombreuses épistaxis étaient survenues. L'imprégnation éthylique est considérable : 5 à 6 litres de vin et de très nombreux apéritifs. L'examen montre un malade pâle avec un teint légèrement bistré, des muqueuses un peu décolorées, un abdomen tendu, météorisé avec une ascite minime. Quelques varicosités sur les flancs. Le foie mesure 14 cm. sur la ligne mamelonnaire, la rate n'est pas perceptible. Par ailleurs, douleurs à la pression des masses musculaires, réflexes tendineux des membres inférieurs vifs. T. A. : 11-6.

Urines peu abondantes, au-dessous du 1/2 litre, contenant des quantités appréciables d'urobilin. T. S. : 3 minutes 1/2. - T. C. : 9 minutes.

Numération globulaire :

G. R. : 3.080.000. H. : 70 %. G. B. : 5.800, sans modification de la formule.

Bases aminées.

24-11-37. Sang. Imidazols..... traces

Tyramine..... 8,1 mgr. ‰

Galactosurie

		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	105 cc.	47 gr.	4 gr. 93
2 ^e »	130 cc.	14 gr. 24	1 gr. 84
3 ^e »	165 cc.	9 gr. 40	1 gr. 55
4 ^e »	250 cc.	4 gr. 82	1 gr. 20

Coefficient azoturique :

Coefficient de Maillard : 4,5. Rapport azoturique : 0,98.

Urée sanguine : 0 gr. 26 ‰. Cholestérol : 1,42. B.-W. négatif.

Après un épisode pulmonaire fébrile de quelques jours, la diurèse atteint plus de 3 litres 1/2 et le malade sort le 16 décembre.

En résumé : *cirrhose hypertrophique avec hématomèse. Amélioration.*

OBS. N° 10. — M. Dur..., 59 ans.

Le malade entre salle Dieulafoy pour ascite et œdème des membres inférieurs datant de 6 semaines. Circulation collatérale marquée. Quelques *étoiles vasculaires* sur l'abdomen. Ascite abondante. Foie et rate non perçus. Subictère conjonctival. Gingivorragies. Souffle systolique de la base. T. A. : 12-6. Pouls : 100.

Urines peu abondantes contenant de l'urobiline. T. S. : 4 m. 1/2. - T. C. : 7 m. 1/2. L'abondance de l'ascite et sa reproduction rapide nécessitent trois ponctions en moins d'un mois, retirant en tout 31 litres d'un liquide contenant 15 gr. d'albumine et une majorité de placards endothéliaux. On observe après chaque ponction le phénomène de Lemierre et Levesque. Après la dernière, l'ascite ne se reproduit pas et le malade sort amélioré.

Bases aminées.

10-12-37	Sang	Ascite
Imidazols.....	traces	1,8 mgr. ‰
Tyramine.....	4,7	9,2 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$		5,1

Urée : 0 gr. 16 ‰. Cholestérol : 1 gr. 11. B.-W. négatif.

Cirrhose avec ascite, œdème des membres inférieurs, télangiectasies. Amélioration.

OBS. N° 11. — M. Flo..., 59 ans.

Hospitalisé salle Dieulafoy pour hématomèse, de moyenne abondance, survenue la veille de son entrée. En 1930 et 1931 le malade avait déjà présenté des vomissements de sang mais ne s'était pas fait soigner à l'hôpital. Depuis quelque temps, insomnies et troubles digestifs à n'importe quel moment de la journée, nausées, pesanteurs épigastriques. De plus, depuis quelques semaines, anorexie, alternatives de constipation et de diarrhée. Depuis une dizaine d'années, il affirme avoir abandonné les habitudes éthyliques qu'il avait auparavant. L'examen clinique ne fournit aucun renseignement, pas de modification appréciable du foie, appareil cardio-vasculaire normal. T. A. :

18-8. Une radiographie de l'estomac n'a montré aucune lésion. Il semble bien que l'on puisse tout de même incriminer une hépatite dans l'étiologie de cette hématurie puisque l'éthylisme, ancien, il est vrai (ou du moins le malade l'affirme), est le seul facteur pathologique que l'on puisse vraisemblablement invoquer.

Bases aminées.

12-2-38. Sang.	Imidazols.....	2,1 mgr. ‰
	Tyramine.....	7,2 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	3,4

Urée : 0 gr. 35 ‰. B.-W. négatif. T. S. : 3 m. - T. C. : 11 m.

En somme : *hématurie vraisemblablement en rapport avec une hépatite éthylique paraissant bénigne. T. A. : 18-8.*

OBS. N° 12. — M^{me} Del..., 55 ans.

La malade entre salle Hanot pour ascite : il y a 2 mois, augmentation du volume de l'abdomen. Dès l'examen, le facies coloré, les varicosités des pommettes, le subictère conjonctival ne laissent aucun doute sur la réalité de l'imprégnation éthylique que viennent encore renforcer la notion d'épistaxis fréquentes depuis quelques mois, l'existence de pituites matutinales. Circulation collatérale développée ; le tégument de l'abdomen est parsemé de taches rubis ; l'ascite est de moyenne abondance ; limite inférieure du foie : 3 travers de doigt sous les fausses côtes. Rate percevable, non palpable.

Submatité de la base gauche, souffle systolique de la pointe, paraissant organique. T. A. : 16-8. Pas de modification des réflexes.

Bases aminées.

20-3-38. Sang.	Imidazols.....	2,7 mgr. ‰
	Tyramine.....	5,4 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	2

Urée : 0 gr. 18 ‰.

En somme, *hépatite cirrhotique, alcoolique avec ascite. T. A. : 16-8.*
(Sortie sur sa demande de l'hôpital.)

OBS. N° 13. — M^{me} Cam..., 54 ans.

Cirrhose pigmentaire avec œdème très important des membres infé-

rieurs et mélanodermie peu accentuée mais généralisée. Epreuve d'hyperglycémie provoquée, prolongée 5 heures.

Bases aminées.

9-6-38. Sang.	Imidazols.....	2,3 mgr. ‰
	Tyramine.....	7,5 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	3,4

2-6-38. Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	145 cc.	16 gr. 70	2 gr. 40
2 ^e »	100 cc.	15 gr.	1 gr. 50
3 ^e »	60 cc.	6 gr. 45	0 gr. 37
4 ^e »		0	0

Rapport azoturique dans les urines : 75. Coefficient de Maillard : 10,82. Urée : 0,21 ‰.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée, prolongée pendant 5 heures.

Obs. N° 14. — M. Cas..., 52 ans.

Depuis un an, anorexie et asthénie. Depuis 2 mois : ascite et œdème des membres inférieurs. Ethylisme avoué.

Circulation collatérale latéro-abdominale minime. Ascite peu abondante. Foie : 19 cm. sur la ligne mamelonnaire. Rate non palpable. Pas de manifestations hémorragiques. Œdème des membres inférieurs. Amélioration rapide par les diurétiques. A sa sortie, l'ascite (de formule endothéliale) et l'œdème ont entièrement disparu.

Bases aminées.

5-9-38. Sang.	Imidazols.....	0
	Tyramine.....	5,8 mgr. ‰

15-6-38. Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	45 cc.	41 gr.	1 gr. 80
2 ^e »	10 cc.	25 gr.	0 gr. 20
3 ^e »	210 cc.	6 gr. 50	1 gr. 35
4 ^e »		0	0

B.-W. négatif. Urée : 0 gr. 26 ‰.

Cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème des membres inférieurs. Amélioration considérable.

Obs. N° 15. — M. Ver... Pierre, 39 ans, couvreur.

Ce malade entre salle Dieulafoy pour une augmentation du volume

de l'abdomen et œdème des membres inférieurs. Début datant de 6 mois. Ethylisme manifeste : 3 litres de vin par jour, et de nombreux apéritifs. Varicosités des pommettes, subictère des conjonctives. Tremblement, crampes musculaires, cauchemars. Ascite abondante avec circulation collatérale importante sus et sous-ombilicale. Foie et rate non perceptibles. Œdème considérable des membres inférieurs. Le reste de l'examen révèle : un épanchement pleural bilatéral de formule mécanique. Pas de signe de spécificité. Par ailleurs, urines rares, très foncées, contenant de l'urobiline. En somme, *cirrhose avec anasarque*.

Les examens de laboratoire ont montré :

liquide d'ascite : albumine : 6 gr. ‰ prédominance de placards endothéliaux.

Bases aminées.

28-10-36.	Sang	Ascite	Œdèmes
Imidazols	traces	1,6	4,2
Tyramine	3,7	4,2	3,6
$\frac{T}{I}$		2,6	
15-2-37			
Imidazols	1,5	traces	2,4
Tyramine	3,2	5,3	3,8
$\frac{T}{I}$	2,1		1,5

Par ailleurs, urée : 0,48 ‰ ; réserve alcaline : 57,5 (16-1-37).

10-10-36. Galactosurie.	Volume	Concentration	Par litre
8 à 10 h.	60 cc.	0 gr. 678	11 gr. 50
10 à 12 h.	40 cc.	0 gr. 26	6 gr. 64
12 à 18 h.	90 cc.	traces	—
18 à 8 h.	270 cc.	—	—

Evolution. — Institution d'une thérapeutique diurétique (composé mercuriel).

La diurèse, à 500 gr. au début s'élève ultérieurement à 2 litres et plus, amenant très rapidement une disparition de l'œdème, une diminution nette de l'ascite. Au cours de cette évolution, on note l'apparition d'une légère pigmentation ardoisée de la face.

En résumé : *cirrhose avec anasarque, malade sorti amélioré.*

OBS. N° 16. — M. Rév..., 41 ans, chauffeur de taxi.

Passé du pavillon des agités où il avait été hospitalisé pour delirium tremens au cours d'un érysipèle de la face.

A son entrée, salle Brissaud, ce qui frappe c'est l'existence d'une *pigmentation* très nette au niveau de la face et prédominant aux organes génitaux, aux mamelons, aux cicatrices et peu intense aux extrémités. A cette pigmentation cutanée, s'associe une pigmentation des muqueuses, en particulier, plaque ardoisée à la face interne de la joue gauche. Le foie déborde de 4 travers de doigt les fausses côtes ; il est lisse, dur et régulier. La rate est aisément palpable. Les urines contiennent des pigments biliaires. T. A. : 12-7,5. Pas de fatigabilité à l'effort, pas d'amaigrissement.

En somme, *l'hépatomégalie accompagnant cette pigmentation permet le diagnostic de cirrhose bronzée*. Quelques jours après son entrée, le malade présente des *étoiles vasculaires battantes apparaissant au niveau du thorax près de la clavicule gauche et au niveau du bras droit, près du pli du coude*.

Bases aminées.

6-4-37. Sang.	Imidazols.....	1,9 mgr. ‰
	Tyramine.....	3,8 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	2

19-4-37. Sang.	Imidazols.....	1,3 mgr. ‰
	Tyramine.....	7,3 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	5,6

5-4-37. Galactosurie.		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	125 cc.	26 gr. 84	3 gr. 35
2 ^e »	130 cc.	12 gr.	1 gr. 56
3 ^e , 4 ^e »		0	0

Rapport azoturique : 76. Coefficient de Maillard : 12. Urée : 0 gr. 37 ‰. Glycémie : 0 gr. 94.

En résumé : *cirrhose pigmentaire. Apparition de télangiectasies.*

OBS. N° 17. — M. Dub... Camille, 62 ans.

Le malade entre salle Dieulafoy pour œdème des membres inférieurs ayant débuté en février. L'examen montre un œdème considérable au

niveau des membres inférieurs et des lombes. L'abdomen est tendu, pas de circulation collatérale importante, mais ascite de moyen volume. Par ailleurs, râles de congestion aux deux bases et arythmie complète confirmée par l'électrocardiogramme. T. A. : 12,5-6,5. L'éthylisme est manifeste et avoué par le malade, dont le facies coloré, les conjonctives subictériques confirment le diagnostic de cirrhose avec ascite et œdème sans qu'on puisse apprécier le volume hépatique. Traité par diurétique mercuriel, la diurèse dépasse 3 litres et le malade quitte l'hôpital un mois après.

Bases aminées.

20-4-37. Sang.	Imidazols.....	1,4 mgr. ‰
	Tyramine.....	4,7 mgr. ‰
	$\frac{T}{I}$	3,3
18-5-37.	Imidazols.....	néant
	Tyramine.....	3,8 mgr. ‰

Urée : 0 gr. 37 ‰.

Au total : *hépatite éthylique avec ascite et œdème des membres inférieurs. Amélioration. Crise urinaire.*

OBS. N° 18. — M. Niv... Georges, 61 ans, charretier.

Le malade entre pour ascite et œdème des membres inférieurs dont le début date de 3 mois. Les antécédents éthyliques sont avoués. Il existe une ascite libre très volumineuse avec circulation collatérale marquée, un œdème des membres inférieurs important. On ne peut préciser le volume du foie ni de la rate. Par ailleurs, quelques râles de bronchite, léger souffle systolique de la pointe. T. A. : 10,5-5. Pouls : 92.

Les urines sont peu abondantes, elles contiennent de l'urobiline. L'existence de bronchite avec peut-être même un foyer de congestion pulmonaire de la base droite qui s'accompagne d'une température de 38°5 fait retarder, pendant une quinzaine de jours, la ponction évacuatrice. Mais dans les semaines qui suivent, on pratique 5 paracentèses, retirant en tout 36 litres, en deux mois. Après ponction, foie petit, granité. Pas de B. K. dans l'expectoration. Le malade sort le 6 février sur sa demande. La ponction d'ascite a montré un liquide contenant 22 gr. d'albumine et de très nombreux lymphocytes. Urée : 0 gr. 54 ‰. Cholestérol : 1 gr. 29.

Bases aminées.

	9-12-37.	Sang	Ascite	Urine
Imidazols..	1,8	1,4 mgr. ‰		
Tyramine..	4,3	3,8	»	
$\frac{T}{I}$	2,4	2,7		
17-12-37. Imidazols...	traces	1,3	»	
Tyramine..	4,5	5,2	»	
$\frac{T}{I}$		4		
29-1-38. Imidazols..	traces	1,6 mgr. ‰	82 mgr. ‰	
Tyramine..	4,2	8,6	43	»
$\frac{T}{I}$		5,3	0,5	

En résumé : *cirrhose de Laennec avec ascite lymphocytaire.*

OBS. N° 19.— M^{me} Ada..., 38 ans.

La malade entre salle Chauffard pour ascite datant de 2 mois. Des douleurs abdominales étaient apparues au mois d'avril 1937 mais avaient vite rétrocedé ; au mois d'octobre, ces douleurs diffuses réapparaissent et à ce moment, il semble bien que la malade ait eu une congestion pulmonaire. Episode fébrile avec expectoration et même hémoptysie. Tous les examens pratiqués au moment de son hospitalisation ont permis d'éliminer d'une façon formelle la tuberculose.

Par contre l'éthylisme est certain. Varicosités des pommettes, faciès coloré, subictère conjonctival. L'ascite est libre, de moyenne abondance, la circulation collatérale peu marquée, l'œdème des malléoles minime. Le foie est hypertrophié et l'on peut sentir malgré l'ascite son bord inférieur à 1 travers de main sous les fausses côtes. Pas de signes hémorragiques, mais le signe du lacet est positif, cependant que les T. S. et de C. sont sensiblement normaux. Par ailleurs, T. A. : 12-7. Pouls à 100. Réflexes tendineux normaux, mais inégalité pupillaire et abolition des réflexes photomoteurs. La syphilis est confirmée par les réactions sérologiques fortement positives. Urines rares en dessous de 500 cc., urobilinaires.

Evolution. — La ponction de l'ascite retire 6 litres de liquide contenant 15 gr. d'albumine et des éléments endothéliaux. Après ponction : foie : 14 cm. Dans les jours qui suivent, *apparition de taches vasculaires*

battantes (début janvier). La malade est sortie de l'hôpital sur sa demande.

Urée : 0 gr. 16 ‰.

Bases aminées.

		Sang	Ascite
17-12-37.			
Imidazols.....	2	mgr. ‰	
Tyramine.....	4,6	»	
$\frac{T}{I}$	2,2		
21-12-37.			
Imidazols.....	1,1	mgr. ‰	
Tyramine.....	4,7		
$\frac{T}{I}$	4,2		
17-1-38.			
Imidazols.....	1,4	mgr. ‰	
Tyramine.....	6,8	»	
$\frac{T}{I}$	4,8		
31-1-38.			
Imidazols.....	néant		traces
Tyramine.....	5,5 mgr. ‰		6,1

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	32 cc.	28 gr. 18	0 gr. 90
2 ^e »	48 cc.	29 gr. 35	1 gr. 40
3 ^e »	60 cc.	13 gr. 25	0 gr. 79
4 ^e »	125 cc.	0	0

En résumé : *cirrhose hypertrophique avec ascite, syphilis, étoiles vasculaires.*

OBS. N° 20. — M. Def..., 28 ans.

Admis salle Dieulafoy en raison d'une hématomèse extrêmement abondante ayant nécessité une transfusion de 200 cc. ; les examens radiologiques et l'anamnèse ont permis d'éliminer la possibilité de lésions gastriques pariétales, de nature ulcéreuse ou néoplasique. L'éthylisme avoué par le malade a permis de rapporter cette hématomèse très vraisemblablement à une hépatite éthylique encore que l'examen clinique ne fournisse pas de signes objectifs permettant d'affirmer ce diagnostic. Les numérations globulaires successives ont montré une anémie au début à 1.690.000 G. R. qui a mis un mois et demi pour se réparer et atteindre le taux de 4.110.000. Aucune modifi-

cation de la formule blanche. T. S. : 3 m. 30. - T. C. : 11 m. - Signe du lacet négatif.

Bases aminées.

21-12-37 (c'est-à-dire 8 jours après l'hématémèse).

<i>Sang.</i>	Imidazols.....	2,1 mgr. ‰
	Tyramine.....	7,7 »
	$\frac{T}{I}$	3,6

12-1-38 (1 mois après).

Imidazols.....	traces
Tyramine.....	7,5

15-2-38.

Imidazols.....	2,2 mgr. ‰
Tyramine.....	6,5 »
$\frac{T}{I}$	2,9

Hématémèse en rapport avec une hépatite débutante.

OBS. N° 21. — M^{me} Fer..., 44 ans, rempailleuse de chaises.

La malade est hospitalisée salle Hanot pour épistaxis abondantes. Depuis novembre, asthénie, amaigrissement, épistaxis. Ethylisme certain, varicosités des pommettes, tremblement généralisé minime, douleurs musculaires.

L'examen montre une circulation collatérale abdominale modérée, une ascite de moyen volume, un œdème peu marqué des membres inférieurs ; un foie hypertrophié, débordant d'un travers de main le rebord costal, dur, lisse, non douloureux à la palpation. Rate palpable, non palpable ; surtout on remarque de nombreuses étoiles vasculaires sur le visage et sur le dos de la main gauche qui seraient d'apparition relativement récente. Le reste de l'examen révèle un épanchement pleural droit, un souffle systolique organique de la base. T. A. : 13-6. Réflexes normaux. Aucun signe de syphilis. B.-W. négatif.

L'évolution est favorable. Une fois seulement apparaît une hématurie à laquelle on ne trouve aucun substratum dans une lésion rénale et qui semble faire partie du tableau hémorragique que traduisaient déjà les épistaxis abondantes (T. S. : 2 m. 30. - T. C. : 13 m. - Signe du lacet négatif).

Au mois d'avril, on note une disparition de l'ascite et de l'œdème, une régression de l'épanchement pleural, la cessation des phénomènes hémorragiques ; seuls persistent le gros foie dur et les étoiles vasculaires.

Bases aminées.

7-2-38. Sang.	Imidazols.....	1,2 mgr. ‰
	Tyramine.....	5,7 »
	T	
	$\frac{T}{I}$	4,7
6-4-38.	Imidazols.....	1,3 »
	Tyramine.....	5,8 »
	T	
	$\frac{T}{I}$	4,4
2-5-38.	Imidazols.....	1,8 »
	Tyramine.....	5,2
	T	
	$\frac{T}{I}$	2,8

10-2-38. Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	30 cc.	45 gr.	1 gr. 45
2 ^e »	30 cc.	30 gr.	0 gr. 95
3 ^e , 4 ^e »		0	0

Urée : 0,18. Cholestérolémie : 1 gr. 50. Calcémie : 115 mgr. (des radiographies des artères de l'avant-bras n'ont montré aucune calcification).

Par ailleurs, l'épanchement pleural ponctionné contient 36 gr. d'albumine et 60 % de lymphocytes, mais n'a pas tuberculisé le co-baye. Numération globulaire, le 26 mai 1938, peu de temps avant sa sortie de l'hôpital : G. R. : 4.080.000. H. : 90 %. G. B. : 6.200.

En somme, *cirrhose hypertrophique à symptomatologie angio-hématique, d'évolution relativement bénigne* (télangiectasies).

OBS. N° 22. — M^{me} Per..., 42 ans.

Depuis 3 mois amaigrissement, asthénie, augmentation du volume de l'abdomen. Ethylique avérée (nombreux apétitifs) avec imprégnation marquée. Ce qui frappe : — une *pigmentation* grisâtre généralisée, surtout nette au visage et au tronc; rien sur les muqueuses. Quelques pétéchies. T. S. : 2 m. - T. C. : 12 m.

— surtout quelques *étoiles vasculaires* apparues depuis peu sur la partie supérieure du thorax et les membres supérieurs.

— circulation collatérale abdominale. Ascite abondante. Pas d'ictère.

— urines rares contenant de l'urobiline.

L'abondance et la répétition de l'ascite nécessitent 3 ponctions retirant 43 litres d'un liquide contenant 20 gr. d'albumine et une formule mixte à la 1^{re} ponction. A la 3^e, le liquide contient presque exclusivement des lymphocytes.

Après ponction, le foie apparaît petit, atrophique, dur.

Au cours de l'évolution, la pigmentation s'atténue considérablement. L'état général est nettement amélioré.

Bases aminées.

21-6-38. Sang.	Imidazols.....	1,8 mgr. ‰
	Tyramine.....	7,6 »
	$\frac{T}{I}$	4,7
23-7-38.	Imidazols.....	1,2 »
	Tyramine.....	8,1 »
	$\frac{T}{I}$	6,7
28-9-38.	Imidazols.....	1,3 »
	Tyramine.....	6,7 »
	$\frac{T}{I}$	5

Galactosurie

		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	100 cc.	43 gr.	4 gr. 30
2 ^e »	30 cc.	26 gr.	0 gr. 78
3 ^e , 4 ^e »		0	0

Urée : 0 gr. 18 ‰. B.-W. négatif.

En somme, *cirrhose de Laennec avec ascite et pigmentation légère.*
Taches vasculaires. Diminution de la pigmentation.

COMMENTAIRES

Nous présentons 22 observations d'hépatites stabilisées. Nous classons en dernier 8 d'entre elles où plusieurs dosages permettent de comparer l'évolution clinique et les modifications de la tyraminémie.

Dans une de ces observations, la tyramine n'a été dosée que dans le liquide d'ascite ; nous n'en faisons pas état dans ce tableau.

<i>Tyraminémie.</i>		en milligr. ‰	
Obs. N ^o	1. M. All...	6,5	Télangiectasies.
	2. M. Lu...	3,2	
	3. M. Bon...	9,1	Epistaxis abondante.
	4. M. Bea...	9,1	
	5. M. Lan...	8,5	Epistaxis abondante.
	6. M. Ley...	5,4	
	8. M. Gui...	5,7	
	9. M. Pri...	8,1	Hématémèse.
	10. M. Dur...	4,7	
	11. M. Flo...	7,2	Hématémèse.
	12. M ^{me} Del...	5,4	
	13. M ^{me} Cam...	7,5	
	14. M. Cas...	5,8	

Pour les suivantes où nous disposons de plusieurs chiffres, nous ne citerons maintenant, pour plus de clarté, que le résultat du dernier dosage pratiqué chez chaque malade.

<i>Tyraminémie.</i>	en milligr. ‰	
Obs. N° 15. M. Ver.....	3,2	
16. M. Rév... ..	3,8	
17. M. Dub... ..	3,8	
18. M. Niv... ..	4,2	
19. M ^{me} Ada... ..	4,6	
20. M. Def.. ..	6,5	Hématémèse.
21. M ^{ne} Fer... ..	5,2	
22. M ^{me} Per... ..	6,5	Télangiectasies.

Sur ces 21 malades ayant quitté l'hôpital, pour la plupart améliorés :

a) 12 ont un chiffre de tyramine *inférieur* à 6 mgr., dépassant de peu le taux normal ;

parmi lesquels 7 n'atteignent pas même 5 mgr.

b) Parmi les 9 autres qui ont des chiffres plus élevés, 7 d'entre eux ont présenté ou des télangiectasies, ou des hémorragies nasales ou gastriques ; nous verrons quelle valeur il convient d'accorder à la tyraminémie dans ces conditions.

Un certain nombre d'observations comportent plusieurs dosages et permettent de comparer l'évolution clinique et les modifications de la tyraminémie :

<i>Tyraminémie.</i>	Avec les périodes séparant chaque dosage du précédent
Obs. N° 15. M. Ver.....	3,7-3,2 (3 mois 1/2).
16. M. Rév... télangiectasies...	3,8-7,3 (13 jours)
17. M. Dub... ..	4,7-3,8 (28 jours).
18. M. Niv... ..	4,7-4,5-4,2 (8 jours et 1 mois 1/2).
19. M ^{me} Ad...télangiectasies....	4,6-4,7 (4 jours)-6,8 (27 jours)-5,5 (14 jours).
20. M. Def... hématémèse	7,7-7,5 (22 jours) - 6,5 (1 mois).
21. M ^{me} Fer... télangiectasies...	5,7 - 5,8 (2 mois) - 5,2 (1 mois).
22. M ^{me} Per... télangiectasies....	7,6 - 8,1 (1 mois) 6,7 (1 mois).

Les observations 15, 17 et 18 nous montrent une diminution de la tyraminémie.

Les 5 autres observations où sont survenues télangiectasies ou hématomatose montrent une augmentation au moment de la manifestation vasculaire et un abaissement ultérieur.

Nous avons trop peu de dosages multiples, mais il semble que l'amélioration clinique de l'hépatite s'accompagne d'un abaissement de l'aminémie. Et c'est là un des points que nous voulons souligner ; il montre bien que l'étude de plusieurs dosages peut comporter une conclusion pronostique.

VI

Hépatites graves.

OBS. N° 23. — M. Sor... Pierre, 70 ans, représentant en liqueurs.

Le malade entre salle Dieulafoy pour cirrhose avec ascite très abondante. L'année précédente, hématomèse importante précédant de peu l'augmentation de volume de l'abdomen, qui a déjà nécessité 9 paracentèses. A son entrée, ascite très volumineuse, circulation collatérale sus et sous-ombilicale, hémorroïdes, foie et rate impossibles à percevoir. Par ailleurs, éthylisme certain, varicosités des pommettes, crampes des mollets. On retire 12 litres de liquide à formule mixte. Jusqu'au 15 février 1937, date du décès, le malade fera 8 séjours à l'hôpital pour faire évacuer son ascite dont la reproduction est rapide.

Bases aminées.

	Sang	Ascite
29-1-37.		
Imidazols.....	2,8	0
Tyramine.....	6,3	10,8 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$	2,2	
13-2-37.	Sang	
Imidazols.....	2,5 mgr. ‰	
Tyramine.....	5,8	»
$\frac{T}{I}$	2,3	

L'examen du sang a donné :

Urée : 0 gr. 52 ‰.

Réserve alcaline : 54,3.

En somme, *cirrhose grave avec ascite à reproduction rapide. Mort.*

Autopsie : Foie, lymphangite du tissu conjonctif. Pancréas fibreux.

OBS. N° 24. — M^{me} Fau... Eugénie, 63 ans, plongeuse dans un restaurant.

La malade entre salle Hanot pour une augmentation de volume de l'abdomen apparue depuis 3 mois. L'ascite est importante, accompagnée d'œdème des membres inférieurs très marqué. Léger subictère conjonctival, épanchement pleural à la base gauche à prédominance lymphocytaire. Bruits du cœur assourdis. Réflexes tendineux des membres inférieurs diminués. Légère inégalité pupillaire mais réaction photo-motrice normale. L'éthylisme est net, comme en témoignent la douleur à la pression des masses musculaires, les pituites matutinales, le tremblement. La paracentèse retire 8 litres d'un liquide contenant 20 gr. d'albumine par litre et une prédominance de cellules endothéliales. Après ponction, le foie apparaît volumineux, sensible, de consistance dure et graniteuse, débordant de 4 travers de doigt le rebord costal. Rate percutable, non palpable.

Dans les jours qui suivent, reproduction rapide de l'ascite et décès, le 2 décembre 1936, dans le coma hépatique.

Bases aminées.

20-11-36.	Sang	Urine
Imidazols (Histamine)....	1,2	2,53 mgr. ‰
Tyramine.....	3,8	1,46 »
$\frac{T}{I}$	3,1	0,57

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	35 cc.	24 gr. 45	0 gr. 85
2 ^e »	30 cc.	15 gr. 50	0 gr. 45
3 ^e , 4 ^e »		0	0

Volume total des urines : 205 cc.

Urée : 0 gr. 43 ‰.

Au total : *cirrhose hypertrophique avec ascite. Pleurésie lymphocytaire. Mort.*

OBS. N° 25. — M^{me} Cap..., 49 ans.

Cette malade entre salle Hanot pour vomissements survenant après les repas et accompagnant une ascite apparue depuis 3 mois. Elle a eu une hématomérose 15 ans auparavant, et présente une imprégnation éthylique avérée.

A l'examen : subictère conjonctival, ascite. Foie énorme : bord

inférieur à l'ombilic, dur, tranchant, surface grenue. Rate non palpable. Pas d'œdème important des membres inférieurs. En outre, foyer de crépitants au sommet gauche. Pouls régulier, mais T. A. : 21-14 à l'entrée, baisse à 18-11, trois jours après. Urines rares contenant des pigments biliaires. Réflexes tendineux des membres inférieurs abolis. Pas de signe de syphilis. T. S. : 4 minutes. - T. C. : 22 minutes. - Signe du lacet négatif. Pendant l'évolution, la température oscille autour de 38°, vraisemblablement due à la tuberculose pulmonaire confirmée par la radiographie et l'expectoration bacillifère. Le décès survient le 2 février 1937 par hématomèse abondante.

Bases aminées.

30-11-36. Sang.	Imidazols.....	3,2 mgr. ‰
	Tyramine.....	3,8 »
	$\frac{T}{I}$	1,19

La galactosurie n'a pu être pratiquée, les échantillons recueillis étant trop minimes pour permettre un dosage.

Urée : 0 gr. 18. Glycémie : 0 gr. 84.

En somme : *cirrhose hypertrophique avec ascite. Tuberculose pulmonaire. Tension artérielle élevée. Mort.*

Autopsie : Foie, sclérose peu marquée ; prédominance notable d'une dégénérescence graisseuse. Catarrhe des voies biliaires principales.

OBS. N° 26. — M^{me} Sar... Marthe, 54 ans, cuisinière.

La malade est transférée salle Chauffard, d'un service de chirurgie où elle avait été admise pour une chute ayant entraîné de fortes ecchymoses abdominales. Lors de son entrée, on note l'existence d'un ictère franc généralisé apparu la veille, coïncidant avec une légère élévation thermique.

L'examen décèle une ascite peu abondante ; le foie déborde de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal ; la rate paraît hypertrophiée ; légère circulation collatérale latéro-abdominale. Urines bilieuses, selles décolorées. Le reste de l'examen montre une polynévrite des membres inférieurs, l'éthylisme est d'ailleurs avoué et se traduit encore par les troubles digestifs, les cauchemars, les tremblements habituels. L'interrogatoire révèle 3 fausses-couches soulevant l'hypothèse d'une spécificité confirmée par les réactions sérologiques positives.

En somme, *cirrhose avec syndrome ictéro-ascitique et polynévrite.*

Pendant quelque temps, l'ictère régresse ; l'ascite diminue mais la numération globulaire montre une anémie à 2.900.000. Décès le 23 février, après une période de pyrexie de cause indéterminée.

Bases aminées.

20-1-37. Sang.	Imidazols.....	1,3 mgr. ‰
	Tyramine.....	5,7 »
	T	
	$\frac{T}{I}$	4,3

Galactosurie

		Galactose ‰	Galactose éliminé
1 ^{er} échantillon	15 cc.	26 gr.	0 gr. 36
2 ^e »	25 cc.	15 gr. 30	0 gr. 36
3 ^e »	125 cc.	6 gr. 90	0 gr. 87
4 ^e »		0	0

Volume total des urines : 420 cc.

T. S. : 5 minutes 1/2. - T. C. : 12 minutes 1/2. Signe du lacet négatif.
Urée : 0 gr. 29 ‰. Glycémie : 0 gr. 98 ‰.

En résumé : *cirrhose avec syndrome ictéro-ascitique et polynévrite.*
Mort.

OBS. N° 27. — M. Sau... Georges, 38 ans.

M. S... entre salle Brissaud pour œdème des membres inférieurs et augmentation du volume de l'abdomen.

L'ascite et la circulation collatérale sont évidentes ; le foie et la rate sont modérément augmentés. Polynévrite des membres inférieurs ; surtout, le fait intéressant est l'existence sur le facies subictérique, d'une petite *éruption de taches vasculaires* d'apparition récente. On retrouve des *nævi* sur les membres supérieurs. La pression du garrot provoque un semis purpurique.

Par ailleurs, T. A. : 16-9. T. S. : 4 minutes. - T. C. : 10 minutes 1/2.

La mort survient au bout de 15 jours.

A l'autopsie, le foie est gros et clouté, la rate scléreuse. La *muqueuse gastrique est le siège d'un abondant piqueté purpurique et de téléangiectasies sous-muqueuses d'aspect identique à celui des étoiles vasculaires cutanées.*

Bases aminées.

20-12-36. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine	8,2 mgr. ‰

Index tyrosine des polypeptides : 14 ‰ mgr. Azote total non protéique : 0 gr. 42. Azote après précipitation phosphotungstique : 0 gr. 14. Indice de polypeptidémie : 0 gr. 28. Indice de désamination : 0 gr. 65. Coefficient de Maillard : 21. Rapport azoturique : 0,65. Réserve alcaline : 45,6. Urée : 0 gr. 13. Cholestérol : 2 gr. 14.

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	35 cc.	11 gr. 35	0 gr. 39
2 ^e »	20 cc.	17 gr. 94	0 gr. 35
3 ^e »	130 cc.	0	traces
4 ^e »	110 cc.	0	

Volume total des urines : 295 cc.

Au total : *cirrhose alcoolique avec télangiectasies cutanées et de la muqueuse gastrique. Mort.*

OBS. N° 28. — M. Gir..., 57 ans, vernisseur au tampon.

Ce malade entre dans le service pour ascite, dont le début remonte à environ un mois. Il présente des stigmates d'éthylisme indiscutables.

L'examen montre une ascite abondante à formule mécanique ; une circulation collatérale latéro-abdominale, de l'œdème des membres inférieurs. Après ponction, le foie ne déborde pas le rebord costal ; la rate ne paraît pas hypertrophiée. Le reste de l'examen ne révèle rien d'anormal. T. A. : 13,5-7,5. Malgré les bons effets des diurétiques mercuriels puis du régime déchloruré strict, le malade étant sorti, revient en juillet 1937, car l'ascite est de nouveau abondante, accompagnée d'une température à 38°. Plusieurs ponctions successives améliorent chaque fois le malade, mais le liquide devient inflammatoire, lymphocytaire. Le décès survient le 15 août 1937 par méningite tuberculeuse.

Bases aminées.

3-2-37. 1° *Urine* Imidazols..... } Réaction alcaline
Tyramine..... } dosages impossibles

	Sang	Ascite
Imidazols.....	traces	traces
Tyramine.....	6,4	4,7 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	60 cc.	11 gr. 77	0 gr. 70
2 ^e »	100 cc.	3 gr. 86	0 gr. 38
3 ^e »	110 cc.	0	0
4 ^e »	1.000 cc.	0	0

Volume total des urines : 1.270 cc.

Réserve alcaline : 48,1 dans l'ascite : 65. Urée : 0,58.

En somme, *cirrhose avec ascite et œdème des membres inférieurs. Tuberculisation de l'ascite. Mort au bout de plusieurs mois.*

OBS. N° 29. — M^{me} Pip..., 69 ans, couturière, hospitalisée à quatre reprises, de décembre 1935 à mai 1938.

Cette malade entre pour un ictère datant de quelques semaines. Ictère franc par rétention, foie dur, volumineux, un peu sensible. Quelques clochers thermiques à 38. Après 2 brefs séjours elle revient une 3^e fois en octobre 1936 : l'ictère persiste inchangé ; abdomen météorisé, gros foie lisse et dur, rate percevable sur 3 travers de doigt. Aucun éthylisme n'est décelable. Les T. S. et T. C. sont normaux, l'anémie modérée à 3.350.000 G. R. On décide une laparotomie exploratrice, en raison de la rétention biliaire, on constate alors un foie volumineux et dur, mais régulier et sous le foie une masse noirâtre, irrégulière, formée de ganglions. La biopsie d'un de ces ganglions fait envisager une surcharge pigmentaire, sans qu'on puisse parler de lésions néoplasiques.

La malade sort en janvier 1937, toujours ictérique, ayant perdu 4 kilos en un an.

Elle revient en mars en raison de douleurs lombaires. Une radiographie du rachis montre un pincement très marqué de la 2^e et de la 4^e lombaire, et l'on songe à une métastase vertébrale. Mais la biopsie n'ayant pas, on l'a vu, montré de lésions néoplasiques on envisage le diagnostic de décalcification et d'ostéoporose vertébrale (à rapprocher des lésions osseuses par spoliation biliaire). Calcium et vitamine D amènent une amélioration rapide des douleurs.

L'ictère s'accroît ; il apparaît une pigmentation grisâtre. Surtout, dans les derniers mois, on note la survenue rapide d'un athérome accentué, particulièrement net à la radiale ; la surcharge doit être surtout cholestérinique, car les artères ne sont pas visibles sur les clichés. Au début de 1938, apparaît une ascite à formule mécanique. Le décès survient le 8 mai après un coma de quelques jours.

Bases aminées.

		Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
Sang.	7-5-37.....	néant	4,2	
	26-6-37.....	traces	4,2	
	12-10-37.....	1,5	4,2	2,8
Ascite.	25-4-38.....	1,6	8,2	5,1

L'intra-dermo-réaction à l'histamine, prurit immédiat, papule disparue en 45 minutes.

Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée	
15-4-37	1 ^{er} échantillon...	70 cm ³	12 gr. 76	0 gr. 88
	2 ^e » ...	60 cm ³	4 gr.	0 gr. 24
	3 ^e et 4 ^e » ...		0	0

Urée sanguine : 0 gr. 43, n'a jamais été plus élevée. Cholestérol : 3 gr. 12 au début, 0 gr. 95 en mars 1938. Calcémie : a oscillé entre 103 et 119 mgr. L'anémie était modérée entre 3 millions et 3.500.000.

En somme : *Cirrhose biliaire avec ictère chronique, pigmentation ardoisée, atteinte ostéoporotique vertébrale, athérome intense et d'apparition rapide.*

Obs. N° 30. — M. Vai... Arthur, 50 ans, employé de garage.

Entre salle Dieulafoy pour asthénie, amaigrissement et dyspnée marquée. A l'examen, pigmentation bronzée modérée (mais le malade travaille en plein air). On note surtout deux ordres de symptômes :

— pulmonaires : râles humides dans les 2 champs, lésions multinodulaires bilatérales d'aspect presque granulique par places sur le cliché radiographique ;

— hépatiques : foie dont le volume est très augmenté, le lobe droit a son bord inférieur palpable dans la fosse iliaque droite et semble beaucoup plus hypertrophié que le lobe gauche ; le foie est très dur, non douloureux. La rate est percutée sur 4 travers de doigt. Antécédents éthyliques certains mais modérés. Par ailleurs, examen négatif. T. A. : 9,5-6,5. T. S. : 2 minutes 1/2. T. C. : 9 m.

La recherche du B. K. a toujours été négative dans l'expectoration. Dans les semaines qui suivent, la pigmentation augmente : c'est une teinte grisâtre « mine de plomb » sous laquelle transparait un certain degré de cyanose. Elle siège essentiellement au niveau de la face et du cou qu'elle atteint uniformément pour diminuer progressivement au niveau du thorax, disparaissant au niveau de l'abdomen. Le décès survient le 11 mai 1937.

Bases aminées.

8-2-37.	Sang.	Imidazols.....	traces
		Tyramine.....	4,3 mgr. ‰

Galactosurie

		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	75 cc.	13 gr. 86	1 gr. 039
2 ^e »	50 cc.	4 gr. 16	0 gr. 20
3 ^e »	250 cc.	0	0
4 ^e »	300 cc.	0	0

Volume total des urines : 450 cc.

Glycémie : 1 gr. 10. Urée : 0 gr. 37.

En résumé : *cirrhose hypertrophique avec tuberculose pulmonaire et pigmentation grisâtre. Mort.*

OBS. N° 31. — M^{me} Sai... Marie, 60 ans.

Entre salle Hanot pour augmentation du volume de l'abdomen, datant de 2 mois. Ethylisme modéré : 1 litre 1/2 de vin. A l'examen facies amaigri avec varicosités des pommettes et subictère conjonctival. Ascite libre de moyen volume, circulation collatérale sus et sous-ombilicale. Taches rubis sur l'abdomen, nulle part ailleurs n'existent des modifications capillaires. Après ponction de 4 litres d'un liquide à formule mécanique, on palpe le foie, nettement hypertrophié et à surface granuleuse. Rate percevable sur 4 travers de doigt. Urines peu abondantes et foncées. Le reste de l'examen ne révèle aucune anomalie. Décès le 19 mars 1937.

Bases aminées.

10-3-37. Sang.	Imidazols.....	0
	Tyramine.....	4,3 mgr. ‰

10-3-37. *Galactosurie*

		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	45 cc.	23 gr.	1 gr. 03
2 ^e »	60 cc.	21 gr. 78	1 gr. 26
3 ^e »	200 cc.	traces	0
4 ^e »	100 cc.	0	0

Volume total des urines : 405 cc.

10-3-37. Urée : 0 gr. 26. T. S. : 4 minutes. T. C. : 6 minutes.

En somme : *cirrhose alcoolique chez un sujet âgé.*

OBS. N° 32. — M^{me} Néa..., 73 ans.

Hospitalisée, Salle Chauffard, pour ascite avec œdème modéré des membres inférieurs. Ethylisme avoué, subictère conjonctival, circulation collatérale très développée ; quelques taches rubis ; ascite libre

à formule mécanique ; foie débordant de 4 travers de doigt le rebord costal ; rate perceptible sur 3 travers de doigt. Rien par ailleurs, si ce n'est : T. A. : 16-10. T. S. : 4 minutes. T. C. : 8 minutes. Urines rares et foncées. Le diurétique mercuriel modifie peu la diurèse, il fut administré par voie intra-veineuse.

Le décès survient le 9 avril et l'autopsie confirme le diagnostic de cirrhose du foie.

Bases aminées.

13-3-37. Sang. Imidazols..... traces
Tyramine..... 5,6 mgr. ‰

11-3-37. Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	55 cc.	17 gr. 60	0 gr. 76
2 ^e »	40 cc.	21 gr. 78	0 gr. 86
3 ^e »	110 cc.	3 gr. 70	0 gr. 40
4 ^e »	200 cc.	0	0

Volume total des urines : 405 cc.

10-3-37. Urée : 0 gr. 32 ‰.

Bref : *cirrhose du foie.*

OBS. N° 33. — M^{me} Jol..., 37 ans.

La malade est dans le coma. Le subictère, le gros foie, les pétéchies nombreuses permettent d'incriminer une hépatite. L'éthylisme est confirmé par la famille.

Bases aminées.

20-7-37. Sang. Imidazols..... 1,9 mgr. ‰
Tyramine..... 6,9 »
 $\frac{T}{I}$ 3,6

OBS. N° 34. — M^{me} Bar..., 44 ans, femme de ménage.

La malade entre Salle Hanot, pour ascite avec œdème des membres inférieurs. L'apparition de ces troubles date du milieu de juillet, accompagnés de pituites et d'asthénie marquée. L'examen montre une ascite volumineuse avec circulation collatérale très développée, la muqueuse buccale carminée et les conjonctives subictériques. Outre ce tableau de cirrhose dont l'origine éthylique n'est pas douteuse (3 litres de vin, pituites, cauchemars, crampes), il existe une pigmentation

surtout nette à la face, mais on ne peut parler de cirrhose pigmentaire d'autant que la glycémie est à 1 gr. 03. Le volume de l'ascite nécessite une ponction qui retire un liquide où prédominent les polynucléaires. Au début d'octobre, des taches ecchymotiques apparaissent au niveau de l'avant-bras et la malade meurt subitement le 21 octobre.

Bases aminées.

14-10-37. Sang.	Imidazols.....	1,4 mgr. ‰
	Tyramine.....	11,3 »
	$\frac{T}{I}$	8

Peu de temps avant le décès :

Sang.	Imidazols.....	1,8 mgr. ‰
	Tyramine.....	8,2 »
	$\frac{T}{I}$	4,5

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	110 cc.	64 gr. 62	7 gr. 10
2 ^e » 	10 cc.	43 gr. 07	0 gr. 38
3 ^e » 	240 cc.	7 gr. 95	1 gr. 90
4 ^e » 	380 cc.	0	0

Urée : 0 gr. 18 ‰. Glycémie : 1 gr. 03 ‰. B.-W. négatif.

Au total : *cirrhose avec ascite et œdème des membres inférieurs. Pigmentation modérée. Purpura. Mort.*

Autopsie : Foie grasseux. Cirrhose pas très franchement annulaire. Tissu conjonctif très épaissi. En bien des points, on trouve des zones inflammatoires contenant des polynucléaires. Ilots peu morcelés.

OBS. N° 35. — M. Sch..., 36 ans, manœuvre.

Le malade entre salle Dieulafoy pour fatigue et ascite au début. En effet, l'examen montre une circulation veineuse collatérale marquée, un météorisme abdominal important et l'existence d'une ascite libre de moyen volume. Le foie dur, peu douloureux, a son bord supérieur 2 travers de doigt au-dessous du mamelon et son bord inférieur 3 travers de doigt au-dessous de l'ombilic. La rate est perceptible, non palpable. Il existe de l'œdème des membres inférieurs, et par ailleurs, un faciès terreux, un subictère conjonctival. Pas de manifestations hémorragiques, pas d'étoiles vasculaires. L'imprégnation éthylique est

marquée, révélée, s'il en était besoin encore, par l'existence de tremblements, de douleurs à la pression des masses musculaires, la notion de cauchemars, de pituites matutinales et même le simple aveu du malade : 3 à 4 litres de vin par jour, 4 ou 5 apéritifs. En somme, cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème des membres inférieurs. Par ailleurs, l'examen ne révèle pas de modifications importantes. En particulier, pas de polynévrite, pas de troubles psychiques, mais seulement un épanchement pleural droit minime. T. A. : 10-5. Pas de signes cliniques de syphilis, mais le B.-W. et toutes les réactions sérologiques sont très fortement positives.

Les urines foncées contiennent sels et pigments biliaires en petite quantité. Le liquide pleural contient 11 gr. d'albumine et montre une formule cytologique à prédominance endothéliale.

La ponction d'ascite montre un liquide contenant 19 gr. d'albumine et dont la formule cytologique révèle presque exclusivement des cellules endothéliales. Décès le 17 novembre 1937.

Bases aminées.

	Sang	Ascite
19-10-37.		
Imidazols.....	traces	traces
Tyramine.....	3,9	2,7 mgr. ‰
9-11-37. Imidazols.....	3,5	traces
Tyramine.....	3,9	5,5 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$	1,1	
17-11-37. Imidazols.....	3,8 mgr. ‰	
Tyramine.....	2,7 »	
$\frac{T}{I}$	0,7	

Réserve alcaline : 57,9. Urée : 0 gr. 24. Glycémie : 0 gr. 87 ‰.

En résumé : *cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème des membres inférieurs.*

Autopsie : gros foie dur, scléreux, à surface irrégulière. Rate hypertrophiée.

OBS. N° 36. — M^{me} Lef..., 43 ans, ménagère.

La malade entre salle Hanot pour ictère, troubles digestifs et atteinte profonde de l'état général. Depuis 6 semaines, asthénie, vomissements

alimentaires et bilieux, diarrhée fréquente, anorexie absolue. Amaigrissement considérable ; depuis 3 semaines, ictère progressivement accentué.

Malgré les dénégations de la malade, l'éthylisme ne fait aucun doute, et d'ailleurs, est confirmé par l'entourage.

L'examen montre une femme prostrée, somnolente, avec varicosités des pommettes. Ictère franc, généralisé.

Urines foncées, contenant des pigments biliaires en grande quantité, mais pas de sels biliaires. Matières non décolorées. Ni prurit, ni bradycardie.

L'abdomen distendu présente une circulation collatérale sus et latéro-ombilicale. Ascite de moyenne abondance.

Foie sensible et très dur, dont la limite supérieure est dans le 5^e espace intercostal et la limite inférieure 3 travers de doigt sous le rebord costal. Rate percutable, non palpable. T. A. : 11-7. - Pouls à 112. Matité aux 2 bases pulmonaires, mais ponction blanche.

En outre, aréflexie tendineuse des membres inférieurs ; douleurs à la pression des masses musculaires. Il convient d'insister sur l'altération profonde de l'état général. Si la température est normale, les troubles digestifs sont très importants, la muqueuse buccale carminée, les lèvres sèches, la somnolence marquée. En même temps, on note une tendance hémorragique, traduite surtout par des gingivorragies. Aucun signe clinique de syphilis, mais B.-W. positif.

Le décès survient le 15 octobre 1937.

Bases aminées.

14-10-37.	Sang	L. C. R.
Imidazols.....	1,8	néant
Tyramine.....	6,4	4,8 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$	3,5	

(L. C.-R. teinté de bilirubine. Présence de G. R. due à la ponction.)

Cholestérol : 1 gr. 03. Urée : 1 gr. 43.

Au total : *cirrhose éthylique avec ascite. Ictère grave.*

Autopsie : foie, cirrhose à contours annulaire relativement discrète, présentant des plages fibreuses assez étendues. Le reste du parenchyme est presque complètement transformé en graisse.

OBS. N° 37. — M. Fou..., 52 ans.

Le malade entre salle Brissaud dans un état de précoma et ce n'est que par la famille que l'on peut apprendre que, depuis un an, il a maigri, tandis que son ventre se ballonnait. L'éthylisme est également confirmé. A l'examen, circulation collatérale, ascite de moyen volume, le foie et la rate ne peuvent être perçus. Pas de signes cliniques de syphilis. T. A. : 12-7. Pouls : 92. Diurèse presque abolie, la petite quantité d'urine recueillie permet d'y reconnaître des pigments biliaires.

T. S. : 5 m. - T. C. : 12 m. - Signe du lacet négatif.

Le décès survient le 31 janvier 1938.

Bases aminées.

29-1-38.	Sang	Ascite
Imidazols.....	traces	néant
Tyramine.....	3,8	4,2 mgr. ‰

Réserve alcaline : 57,6. Urée : 0 gr. 18. Liquide d'ascite montre une formule d'épanchement mécanique.

En somme : *cirrrose avec ascite. Mort.*

OBS. N° 38. — M^{me} Muy..., 66 ans, ancienne blanchisseuse.

Hospitalisée salle Chauffard pour ascite. Elle se plaint depuis un an d'anorexie pour les graisses, les sauces et d'une constipation opiniâtre. C'est depuis 2 à 3 mois que s'est développée l'ascite. Circulation collatérale minime ; quelques taches rubis ; ascite libre de moyenne abondance ; les limites du foie et de la rate ne peuvent être précisées. Aux membres inférieurs, œdème discret, quelques éléments purpuriques. Léger subictère conjonctival, muqueuse buccale sèche et carminée. La malade se plaint d'une dyspnée qui semble en rapport avec une bronchite qu'elle présente tous les hivers.

Oligurie, présence de sels biliaires dans les urines, mais pas de pigments.

Le 11 janvier, la paracentèse retire 6 litres de liquide contenant 16 gr. d'albumine et des éléments endothéliaux. Après ponction, le foie apparaît hypertrophié, débordant de 4 travers de doigt les fausses côtes, dur, un peu clouté. La rate n'est pas perceptible. Une 2^e ponction d'ascite retire 8 litres le 25 février. Le décès survient le 28 mars, dans le coma hépatique.

Bases aminées.

3-2-38. Sang.	Imidazols.....	2,3 mgr. ‰
	Tyramine.....	8,1 »
	$\frac{T}{I}$	3,5

Urée : 0 gr. 29. T. S. : 3 m. 1/2. - T. C. : 15 m. Numération globulaire : G. R. : 3.270.000 ; G. B. : 9.800 sans modification de la formule leucocytaire. B.-W. négatif.

En résumé : *cirrhose hypertrophique avec ascite. Mort.*

OBS. N° 39. — M^{me} Pat..., 59 ans.

Cette femme se plaint depuis 4 à 5 mois de vomissements quotidiens survenant 1/2 heure après les repas. En même temps anorexie de plus en plus marquée s'accompagnant depuis peu d'ascite et depuis une dizaine de jours d'œdème important des membres inférieurs. L'imprégnation éthylique est certaine. Amaigrissement considérable, abdomen distendu, circulation collatérale peu marquée, ascite de moyen volume, dont la ponction exploratrice a montré qu'il s'agissait d'un liquide contenant 22 gr. d'albumine, quelques cellules endothéliales, d'assez nombreux polynucléaires, peu de lymphocytes. Foie et rate ne peuvent être perçus. Pas de taches vasculaires, pas de purpura, mais œdème des membres inférieurs. Léger souffle systolique de la base ; surtout au sommet droit, existence de râles bulleux avec pectoriloquie.

La radiographie confirme le diagnostic de tuberculose pulmonaire en montrant des ombres pommelées disséminées dans les deux champs pulmonaires. L'expectoration minime ne contenait pas à 3 reprises de B. K. Le décès est survenu le 24 février, par épisode pulmonaire aigu surajouté.

Bases aminées.

5-2-38. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	7 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	20 cc.	8 gr. 34	0 gr. 16
2 ^e »	75 cc.	10 gr. 43	0 gr. 16
3 ^e et 4 ^e »	200 cc.	0	0

Urée : 0 gr. 26. B.-W. négatif.

En somme : *cirrhose avec cachexie marquée et bacillose pulmonaire.*
Mort.

OBS. N° 40. — M^{me} Bou..., 62 ans, blanchisseuse.

Cette malade entre salle Hanot pour une ascite, dont le début s'est manifesté vers la fin du mois de décembre précédent, en même temps qu'apparaissaient une anorexie marquée et une asthénie croissante. A l'examen, tremblement généralisé minime, subictère conjonctival, varicosités marquées des pommettes, surtout on note une *étoile vasculaire très nette sur la joue droite* et une tache purpurique sur la lèvre supérieure. Circulation collatérale abdominale, minime. Ascite de moyenne abondance, ne permettant pas de préciser les caractères du foie et de la rate. Congestion passive des deux bases pulmonaires. T. A. : 15-10, surtout tachycardie marquée, oscillant entre 120 et 140 (alors que la température est au-dessous de 38°). L'électrocardiogramme révèle une tachycardie sinusale.

Diminution des réflexes rotuliens, abolition des achilléens, amyotrophie de la loge antéro-externe de la jambe. Pas de signes de bacillose (expectoration non bacillifère). Oligurie au-dessous de 500 cc. T. S. : 3 m. - T. C. : 10 m. - Signe du lacet négatif.

Trois ponctions d'ascite ont été pratiquées retirant en tout 27 litres d'un liquide contenant quelques rares polynucléaires et lymphocytes, quelques cellules endothéliales et 11 gr. 12 d'albumine par litre. Le décès survient le surlendemain de la 3^e paracentèse dans le coma hépatique.

Bases aminées.

14-4-38. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	4,4 mgr. ‰

Réserve alcaline : 58,8. Urée : 0 gr. 28. B.-W. négatif.

En somme : *cirrhose alcoolique avec ascite. Télangiectasie.* T. A. : 15-10. *Tachycardie. Mort.*

OBS. N° 41. — M. Lec..., 69 ans. Soigné depuis longtemps pour congestion hépatique, ce malade n'a que récemment consenti à restreindre l'ingestion d'alcool, abondante auparavant. A l'examen, ascite abondante, circulation collatérale très développée, œdème des

membres inférieurs important. Les limites du foie et de la rate ne peuvent être précisées. Pas d'hémorragie, pas d'éléments purpuriques. T. S. : 3 m. 1/2. - T. C. : 6 m. - T. A. : 15-8. Matité de la base gauche où la ponction retire un liquide contenant 45 polynucléaires, 5 lymphocytes, 50 cellules endothéliales et 24 gr. d'albumine. La ponction de l'ascite donne les renseignements suivants : quelques lymphocytes, quelques cellules endothéliales, rares polynucléaires, 14 gr. 70 d'albumine. Après paracentèse, le foie très dur, a son bord inférieur 1 travers de doigt au-dessus de l'ombilic. Vers le 20 avril, l'oligurie déjà marquée réagissant mal aux diurétiques mercuriels, s'accroît ; la langue est sèche, la muqueuse buccale carminée, le malade est dans un état de torpeur qui s'accroît. Le décès survient le 28 avril 1938.

Bases aminées.

	Sang	Ascite	Liquide pleura
12-3-38.			
Imidazols	1	2,1	1,6 mgr. ‰
Tyramine	4,7	7,7	8,5 »
$\frac{T}{I}$	4,7	3,6	5,3
13-4-38. Imidazols.....	traces		
Tyramine.....	5,2 mgr. ‰		
28-4-38. Imidazols.....	traces		
Tyramine.....	3,6 mgr. ‰		

Réserve alcaline : 75,8 (28-4-38). Urée : 0 gr. 81. Cholestérol : 1 gr. 11 B.-W. négatif.

En somme : *cirrhose alcoolique hypertrophique. Ascite et œdème des membres inférieurs. Mort.*

OBS. N° 42. — M. Val..., 36 ans, manœuvre.

Le malade est admis salle Dieulafoy, dans un état d'agitation marquée proche du délirium. Sa température est au-dessus de 39°. A l'examen, on est frappé par le facies subictérique, la rougeur des pommettes, une dyspnée marquée. Il existe une submatité des deux bases pulmonaires.

Au bout de 2 ou 3 jours, le malade est plus calme, on note alors l'apparition rapide d'une ascite importante en même temps que survient de l'œdème, à dire vrai, peu marqué, des membres inférieurs.

Par ailleurs, T. A. : 12-9. Réflexes tendineux vifs. Abolition des réflexes photo-moteurs, mais B.-W. négatif. On pense à une hépatite éthylique. Etant données l'élévation thermique au-dessus de 39°, l'apparition très rapide de l'ascite et l'augmentation de l'épanchement pleural, on pose le diagnostic de tuberculisation rapide.

L'examen des crachats n'a pas montré de B. K. même par homogénéisation. L'examen du liquide pleural montre une formule mixte, placards endothéliaux et lymphocytes avec 26 gr. d'albumine.

Le liquide d'ascite contient 31 gr. 50 d'albumine, de très nombreux lymphocytes, ces éléments confirmant le diagnostic de tuberculose aiguë que vient encore corroborer une cuti-réaction à la tuberculine qui donne une réponse phlycténulaire. Le décès survient le 29 mai 1938.

Bases aminées.

12-5-38.	Sang	Ascite
Imidazols.....	1,6	traces
Tyramine.....	4,8	4,4 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$	3	
<i>Galactosurie</i>	<i>Galactose ‰</i>	<i>Galactose éliminée</i>
1 ^{er} échantillon 80 cc.	30 gr.	2 gr. 34
2 ^e » 70 cc.	5 gr. 63	0 gr. 38
3 ^e »	0	0

Réserve alcaline : 53,7. Urée : 0 gr. 24. Glycémie : 1 gr. 5.

En résumé : *hépatite graisseuse avec tuberculose aiguë péritonéo-pleurale. Mort.*

L'autopsie montre : — une dissémination granulique péritonéale ; — un foie en dégénérescence graisseuse ; — un épanchement pleural bilatéral.

OBS. N° 43. — M^{me} Oss..., 36 ans, cuisinière.

La malade entre dans le service après un séjour en chirurgie, pour une anémie importante, consécutive à des hémorragies, anémie s'accompagnant surtout d'un état fébrile, d'ictère, d'asthénie. C'est une malade, à la fois anémique et infectée : 1.208.000 G. R. et 49.200 leucocytes. On cherche la raison de cette leucocytose. Depuis longtemps étaient apparues des épistaxis, des hémorragies rectales ayant même nécessité trois semaines d'hospitalisation. Plus récem-

ment, sont survenues des douleurs anales qui permirent de découvrir un abcès de la fesse. Après l'incision la plaie saigna longtemps, et les transfusions ne modifièrent en rien l'allure hémorragique non plus que l'anémie ; celle-ci a atteint 948.000 G. R.

L'examen montre un foie dur, mesurant 21 cm. sur la ligne mamelonnaire, volumineux mais non douloureux. La rate n'est pas perceptible ; la circulation collatérale est modérée ; l'ascite minime ; l'œdème des membres inférieurs assez accentué. Léger souffle systolique de la base. Pouls : 108. T. A. : 10-5. Réflexes tendineux faibles. Oligurie, ni sucre, ni albumine, pas de pigments ni sels biliaires. L'ictère est très accentué, ce qui fait que malgré l'anémie intense, les téguments et même les muqueuses ne paraissent pas extrêmement pâles. Au bout de quelques jours, apparition de *taches stellaires sur les épaules et la face antérieure du thorax*. L'état de la malade s'aggrave rapidement. Somnolence, sécheresse de la bouche, décès le 8 mai 1938.

Bases aminées.

27-4-38. Sang.	Imidazols.....	1,2 mgr. ‰
	Tyramine.....	6,8 »
	$\frac{T}{I}$	5,2

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	200 cc.	31 gr. 25	6 gr. 25
2 ^e »	90 cc.	8 gr. 33	0 gr. 74
3 ^e »	150 cc.	1 gr. 05	0 gr. 15
4 ^e »	1 litre	0	0

Réserve alcaline : 68,2. Urée : 0 gr. 35.

Les diverses formules sanguines ont montré successivement 1.200.000-1.080.000-1.020.000 G. R. avec une leucocytose au début à 49.200 ayant diminué par la suite, en même temps que l'abcès guérissait.

Résistance globulaire : 3,5. Fer dans le sang : 320 mgr. B.-W. négatif.

En somme : *cirrhose avec anémie. Télangiectasies. Mort.*

Autopsie : Le foie pèse 1.800 gr. Il est dur et granuleux. Le microscope montre une cirrhose extrêmement développée. Il existe des plages entières de tissu fibreux sans l'ombre de parenchyme normal. On ne reconnaît que quelques rares lobules, dont la plupart des cellules sont en dégénérescence graisseuse. Le pancréas dont le volume est légèrement accru est peu scléreux, mais présente d'assez nombreux îlots de

Langerhans. Réaction de la pulpe splénique. Nombreux grains de pigment non colorable.

OBS. N° 44. — M. Leg..., 68 ans, ouvrier tourneur. Le malade est hospitalisé pour ascite avec œdème des membres inférieurs.

Ouvrier tourneur, il a depuis 6 ans cessé son travail, mais non ses habitudes éthyliques, 2 litres de vin par jour et 2 apéritifs. L'examen montre un malade amaigri, avec subictère conjonctival, varicosités des pommettes et surtout une pigmentation grisâtre généralisée, pigmentation assez nette et qui serait d'apparition récente. Elle contraste avec un vitiligo étendu sur toute la partie inférieure de l'abdomen et la racine des cuisses. Circulation collatérale modérée. Ascite de moyenne abondance, avec 15 gr. d'albumine et une prédominance d'éléments endothéliaux. Le foie ne peut être perçu non plus que la rate. L'œdème des membres inférieurs est modéré. Par ailleurs, T. A. : 12-7 avec un souffle systolique organique de la pointe. Râles congestifs aux deux bases pulmonaires. Réflexes tendineux des membres inférieurs vifs. Oligurie : 250 cc. d'urine ne contenant ni pigments ni sels biliaires. Pas de manifestations hémorragiques. T. S. : 5 m. 1/2. T. C. : 11 m. Le décès survient le 28 mai 1938 dans le coma hépatique.

Bases aminées.

13-5-38.	Sang	Ascite
Imidazols.....	traces	1 mgr. ‰
Tyramine.....	4,7	5,6 mgr. ‰
$\frac{T}{I}$		5,6

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	40 cc.	20 gr. 30	0 gr. 80
2 ^e »	30 cc.	13 gr. 66	1 gr. 06
3 ^e »	50 cc.	5 gr. 69	0 gr. 28
4 ^e »	250 cc.	0	.0

Urée : 0 gr. 32. Glycémie : 0 gr. 57.

La courbe d'hyperglycémie n'a pas fourni de résultat permettant de penser à une cirrhose pigmentaire. Les urines d'ailleurs ne contenaient pas de sucre avant l'épreuve.

En somme, *cirrhose éthylique avec ascite et œdème des membres infé-*

rieurs. Pigmentation d'apparition récente du visage et des mains. Vitiligo à la partie inférieure de l'abdomen.

L'autopsie a montré une cirrhose atrophique manifeste.

OBS. N° 45. — M^{me} Gro., 53 ans, propriétaire de restaurant.

Envoyée par son médecin pour ictère avec hémorragies. Il y a 7 ou 8 mois, la malade a éprouvé une faiblesse marquée des membres inférieurs et a remarqué l'apparition d'un ictère, qui, depuis lors, a présenté des alternatives d'accentuation et de régression. Il y a 3 semaines, elle a dû cesser son travail à la suite d'épisode grippal au cours duquel sont survenues des hémorragies gingivales abondantes et des épistaxis.

Malade loquace, facies ictérique avec de nombreuses varicosités. L'ictère généralisé ne s'accompagne ni de prurit, ni de bradycardie, mais malgré l'ictère, l'anémie est décelable aux téguments et aux muqueuses. Il existe quelques taches purpuriques au niveau du poignet droit sans étoiles vasculaires et des ecchymoses nombreuses, en particulier aux points d'infections. T. S. : 6 m. - T. C. : 10 m. - Signe du lacet négatif.

Le foie augmenté de volume mesure 17 cm. sur la ligne mamelonnaire. Il est dur, non douloureux. La rate n'est pas sentie. Pas d'ascite, pas d'œdème des membres inférieurs. Etat carminé de la muqueuse buccale, langue sèche, vernissée, haleine fétide. T. A. : 11-6. Diurèse à 500 cc., sels et pigments dans les urines. Pas de modification des réflexes tendineux des membres inférieurs.

Bases aminées.

11-5-38 (veille du décès). Sang.	Imidazols.....	1,4 mgr. ‰
	Tyramine.....	4,7 »
	$\frac{T}{I}$	3,3

Urée : 0 gr. 54. Numération globulaire : G. R. : 1.010.000. G. B. : 5.800. Résistance globulaire : 4. B.-W. négatif.

En conclusion : *cirrhose hypertrophique avec ictère et anémie intense, hémorragies, absence de syndrome hydropigène. Coma terminal, vérification impossible.*

OBS. N° 46. — M^{me} Che..., 39 ans.

Envoyée par son médecin avec le diagnostic de coma hépatique. Coma sans fièvre. L'examen montre l'existence sur le thorax et les poignets de *taches vasculaires*, un subictère généralisé, une langue sèche et saburrale, un foie volumineux, indolore ; surtout à ce tableau d'hépatite, s'associent des signes méningés.

La ponction lombaire retire un liquide contenant 67 lymphocytes, 0 gr. 22 d'albumine. Le décès survient en hyperthermie le 30 mai 1938.

Bases aminées.

25-5-38.	Sang	L. C. R.
Imidazols.....	1,7	0
Tyramine.....	6,3	traces en mgr. ‰
$\frac{T}{I}$	3,7	

Urée : 0 gr. 37. B.-W. négatif.

L'*autopsie* a montré un foie volumineux, jaune roux, granité, présentant à la coupe des granulations saillantes et dures ; une rate de volume normal ; des poumons contenant quelques granulations cicatricielles ; surtout l'examen du cerveau a montré une néoplasie du cervelet.

En somme, *cirrhose hypertrophique avec télangiectasies. Tumeur du cervelet.*

OBS. N° 47. — M^{me} Les..., 52 ans, vernisseuse.

La malade est admise salle Chauffard pour faiblesse des membres inférieurs ayant provoqué de nombreuses chutes depuis 4 ou 5 mois. La polynévrite indiscutable des membres inférieurs s'accompagne d'un syndrome de Korsakoff caractérisé. Mais outre les troubles psychiques, on est frappé par le facies figé, une certaine raideur des mouvements, une hypertonie musculaire faisant envisager la possibilité d'un syndrome parkinsonien. L'atteinte hépatique est certaine : circulation collatérale abdominale très développée, ascite peu abondante, les caractères du foie et de la rate ne peuvent être précisés. Subictère conjonctival, oligurie, par ailleurs T. A. : 15-9.

En somme, il s'agit d'une hépatite avec ascite et cedème des membres inférieurs, mais l'évolution rapide des signes nerveux qui avaient fait envisager auparavant un syndrome parkinsonien tend à faire ad-

mettre une réaction méningée tuberculeuse. La ponction lombaire n'a pu être pratiquée, non plus que l'autopsie.

Bases aminées.

11-6-38. Sang. Imidazols..... néant
Tyramine..... 4,8 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	45 cc.	7 gr. 15	0 gr. 32

Les autres échantillons ne contenaient pas de galactose.

Urée : 0 gr. 32. B.-W. négatif.

En résumé : *cirrhose avec ascite. Méningite tuberculeuse.*

OBS. N° 48. — M. Poi... Georges, 69 ans.

Cirrhose de Laennec : foie atrophique et splénomégalie. Ascite à formule endothéliale. Hémorragies répétées (épistaxis, gingivorragies).

T. S. : 8 m. 1/2. - T. C. : 32 m.

Décès par coma hépatique.

Bases aminées.

1^{er}-9-38. Sang. Imidazols..... traces
Tyramine..... 5,1 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	75 cc.	25 gr.	1 gr. 87
2 ^e »	65 cc.	12 gr. 50	0 gr. 81
3 ^e »	120 cc.	10 gr.	1 gr. 15
4 ^e »		0	0

En somme : *cirrhose de Laennec avec insuffisance hépatique accentuée.*
Mort.

OBS. N° 49. — M. Gog... Lucien, 43 ans, ajusteur.

Cirrhose hypertrophique éthylique. Pleurésie droite et ascite contenant presque exclusivement des lymphocytes. La radiographie du thorax montre des pommelures dans les 2 champs pulmonaires.

Bases aminées.

9-9-38. Sang. Imidazols..... néant
Tyramine..... 3,6 mgr. ‰

Bref : *cirrhose avec tuberculose pulmonaire.*

OBS. N° 50. — M. Hon... Eugène, 61 ans.

Ce malade entre salle Brissaud pour ascite. A l'examen circulation collatérale abdominale développée. Ascite abondante empêchant de percevoir les limites du foie et de la rate. Ascite à formule mixte. Pas de manifestations hémorragiques. Par ailleurs, rien à signaler. Décès le 6 octobre 1938, par pneumopathie aiguë.

Bases aminées.

19-9-38.	Sang	Ascite
Imidazols.....	traces	1,3 mgr. ‰
Tyramine.....	6,3	10,4 »
$\frac{T}{I}$		8

Urée : 0 gr. 48. B.-W. négatif.

En somme : *cirrhose avec ascite.*

OBS. N° 51. — M^{me} Lép..., 37 ans, ouvrière d'usine.

Il y a 2 ans déjà : ascite et phénomènes hémorragiques ayant nécessité 6 semaines d'hospitalisation. Revient pour ascite abondante (formule à prédominance de placards endothéliaux). Circulation collatérale abdominale développée. Foie et rate ne peuvent être perçus. Insuffisance hépatique accentuée : ictère léger, généralisé ; purpura des membres inférieurs ; à deux reprises hématomés ; épistaxis et gingivorragies fréquentes. T. S. : 3 m. - T. C. : 7 m. - Signe du lacet positif.

Surtout, au cours de l'évolution, on assiste à l'apparition de taches vasculaires sur les bras et la partie supérieure du thorax. Décès le 19 septembre 1938, par hématomés abondante.

Bases aminées.

5-8-38. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	4,2 mgr. ‰

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	75 cc.	45 gr. 12	3 gr. 38 .
2 ^e »	40 cc.	34 gr. 68	1 gr. 38
3 ^e et 4 ^e »		0	0

Urée : 0 gr. 24.

En résumé : *cirrhose grave avec ascite. Ictère. Hémorragies. Eruption télangiectasique. Mort.*

OBS. N° 52. — M^{me} Jub..., 32 ans, employée de restaurant.

Cette malade entre salle Hanot pour d'abondantes hématomatèmes. Ethylique notoire, elle présentait depuis 6 mois de l'asthénie, de l'anorexie et une aménorrhée totale dont le début avait coïncidé avec l'apparition de *taches vasculaires cutanées*. A l'examen on lui trouvait du subictère conjonctival, une hépatomégalie notable, une rate percutable et oedème des membres inférieurs, surtout *télangiectasies abondantes*. Celles-ci très nombreuses, siégeant sur les poignets et le visage, depuis 48 heures, s'étaient multipliées au point de parsemer la figure. T. S. : 5 m. - T. C. : 12 m. - Signe du lacet négatif. Tout d'abord on assiste à une amélioration indiscutable de la maladie : l'ictère s'atténue, les taches vasculaires pâlisent. Puis, précédant de 24 heures une abondante hématomatème, survient une poussée de télangiectasies et une aggravation de l'état général. Dès lors, l'évolution de la maladie est *jalonée par une succession d'hématomatèmes, de gingivorragies et d'éruptions télangiectasiques*. La mort survient le 24 novembre 1936, au milieu d'un syndrome hémorragique.

Bases aminées.

Urine.	Imidazols.....	{	Urine alcaline
	Tyramine.....		(dosages impossibles)

Sang.	Imidazols	Tyramine	
26-10-36.....	3,6	2,7	0,75
10-11-36.....	4,6	3,7	2,3

Galactosurie		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	30 cc.	34 gr. 82	1 gr. 04
2 ^e »	60 cc.	15 gr. 29	0 gr. 91
3 ^e et 4 ^e »		0	0

Volume total des urines : 235 cc.

Intradermo-réaction à l'histidine : négative.

Intradermo-réaction à l'histamine : après une demi-heure, tache rosée non prurigineuse, large comme une pièce de 5 francs. Liquide d'ascite à formule mécanique.

Numération globulaire : G. R. : 3.000.000. G. B. : 8.000. Pas de modification de la formule leucocytaire. Urée : 0 gr. 29. Coefficient de Maillard : 8,3. B.-W. partiellement positif.

En somme : *cirrhose grave avec manifestations hémorragiques et éruptions télangiectasiques. Mort.*

A l'autopsie, le foie est scléreux et grasseux, la rate molle. Tous les autres viscères paraissent normaux, sauf l'estomac qui est rempli de sang, et dont la paroi est le siège de larges placards ecchymotiques, surtout importants dans la région du fond. L'examen histologique montre la diffusion de ces lésions hémorragiques :

— au niveau des espaces portes du foie, existent des dilatations gorgées de sang, et semblables à des angiomes en miniature ;

— dans la muqueuse et la sous-muqueuse gastrique des dilatations vasculaires dilatèrent les tissus ;

— de même dans l'œsophage ;

— enfin dans la peau dont un fragment fut prélevé par biopsie, d'une tache télangiectasique, se trouvent de petits angiomes siégeant dans la papille, sous les éléments épidermiques.

On est en droit chez cette malade de rapprocher des lésions cutanées les lésions gastro-œsophagiennes responsables des hémorragies et de la mort et de reconnaître une physionomie et une origine commune.

OBS. N° 53. — M. Vai... Paul, 42 ans, livreur de magasin.

M. V... entre salle Dieulafoy pour ascite et œdème des membres inférieurs. Depuis 6 mois, pituites, cauchemars, tremblements ; l'éthylisme n'est d'ailleurs pas nié.

A l'examen, ascite de moyen volume avec circulation collatérale sus et sous-ombilicale ; œdème des membres inférieurs ; subictère conjonctival ; urines bilieuses. Après ponction, retirant un liquide à formule endothéliale, le foie n'apparaît pas augmenté de volume. Par ailleurs, T. A. : 14-7. - T. S. : 3 m. - T. C. : 7 m. - Signe du lacet négatif. Pas de signe de spécificité.

Décès le 28 mars 1937, par pneumonie.

Bases aminées.

1° Sang.	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
22-1-37.....	2,6 mgr. ‰	3,9 mgr. ‰	1,5
19-2-37.....	2,9 »	3,1 »	1,05
2-3-37.....	1,4 »	6 »	4,2

2° <i>Ascite.</i>	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
22-1-37.....	1,2 mgr. ‰	4,5 mgr. ‰	3,7
19-2-37.....	2,2 »	5,5 »	2,5
2-3-37.....	2,8 »	9,4 »	3,3

3° *Liquide d'œdème.*

27-1-37.....	1,8 mgr. ‰	4,2 mgr. ‰	2,3
--------------	------------	------------	-----

<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	55 cc.	45 gr. 75	2 gr. 51
2 ^e »	35 cc.	35 gr. 20	2 gr. 83
3 ^e »	80 cc.	11 gr. 95	0 gr. 96
4 ^e »	120 cc.	5 gr. 08	0 gr. 60

Volume total : 290 cc.

Réserve alcaline : Sang : 41,4. Ascite : 41,4. Cholestérol : 1 gr. 35.
Glycémie : 1 gr. 06. Urée : 0 gr. 20.

En somme : *hépatite cirrhotique éthylique avec ascite et œdème des membres inférieurs. Mort.*

Obs. N° 54. — M. Rob..., 54 ans, chauffeur de taxi.

M. R... entre salle Brissaud pour des troubles psychiques, du subictère, des hémorragies gingivales et nasales. Chez cet éthylique avéré, le volume du foie est modérément accru, la rate est nettement perceptible. Sur le visage, outre de nombreuses varicosités, existent deux ou trois étoiles vasculaires ; au genou droit, une grande ecchymose. T. S. : 3 minutes. - T. C. : 8 minutes, avec rétraction partielle du caillot. En recherchant le signe du lacet à l'aide de pressions progressivement croissantes, on fait apparaître de nombreuses taches purpuriques.

Bases aminées.

<i>Sang.</i>	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
18-1-37.....	1,4 mgr. ‰	8,7 mgr. ‰	6,2
22-2-37.....	2,2 »	12,3 »	5,5
15-3-37.....	1,5 »	14,2 »	9,4

En somme, *hépatite éthylique avec splénomégalie, étoiles vasculaires et aussi hémorragies buccales.*

OBS. N° 55. — M. Er..., 53 ans, teinturier.

Le malade entre salle Brissaud pour augmentation du volume de l'abdomen et anorexie marquée. Le début des troubles remonte à 6 semaines. Le malade avoue d'emblée un éthyisme important : 3 litres de vin par jour et de nombreux apéritifs.

L'examen montre une circulation veineuse collatérale latéro-ombilicale, une ascite libre de moyenne abondance dont la ponction montre qu'il s'agit d'une ascite mécanique. Le foie et la rate paraissent nettement hypertrophiés ; pas d'œdème des membres inférieurs ; pas d'ictère ; pas d'hémorragie, mais quelques *télangiectasies* non battantes sur le cou-de-pied droit. T. A. : 13-5. Il existe un signe d'Argyll-Robertson et une leucoplasie traduisant une spécificité confirmée par les réactions sérologiques. Décès, le 5 mai 1937, par hémorragie intestinale.

Bases aminées.

<i>Sang.</i>		Imidazols	Tyramine
5-3-37.....		traces	3,3 mgr. ‰
25-3-37.....		traces	6,2 »
11-3-37. <i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon.....	30 cc.	19 gr. 80	0 gr. 59
2 ^e »	40 cc.	13 gr. 42	0 gr. 53
3 ^e »	80 cc.	traces	0

Volume total : 350 cc.

Coefficient de Maillard : 6,4. Coefficient azoturique : 82. Urée : 0 gr. 26.

En résumé : *hépatite éthylique avec ascite et hépatosplénomégalie. Télangiectasies. Syphilis. Mort.*

OBS. N° 56. — M. Huy... Henri, 55 ans, ébéniste.

Le malade est hospitalisé salle Brissaud pour augmentation du volume de l'abdomen, datant d'un mois environ. De plus, depuis deux mois, il tousse et a maigri.

L'examen montre une ascite assez volumineuse avec circulation collatérale nette, œdème des membres inférieurs modéré. Foie et rate non perceptibles. On est surtout frappé par l'existence d'une pigmentation foncée, brunâtre, prédominant sur le visage et les mains, mais le reste du tégument présente aussi des taches grisâtres correspondant tantôt à des cicatrices, tantôt à des traumatismes récents. De plus,

quelques taches rubis. Par ailleurs, l'examen de l'appareil respiratoire montre cliniquement peu de chose : quelques râles à la base gauche. Les réflexes tendineux sont très vifs. Pas de signes cliniques de spécificité, B.-W. négatif. Ethylisme avoué : 2 litres de vin par jour et 3 ou 4 apéritifs.

Bases aminées.

<i>Sang.</i>		Imidazols	Tyramine
29-4-37		traces	6,7 mgr. ‰
11-5-37		traces	7,1 »
<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	80 cc.	15 gr. 18	1 gr. 21
2 ^e »	160 cc.	7 gr. 26	1 gr. 27
3 ^e et 4 ^e »		0	0

Volume total des urines : 700 cc.

Glycémie : 1 gr. 02.

En somme : *hépatite avec ascite et œdème des membres inférieurs.*

Pigmentation modérée. Sorti sur sa demande. Etat grave.

OBS. N° 57. — M. Pes..., 60 ans, chauffeur de locomotive.

Ce malade entre salle Dieulafoy pour ascite avec œdème des membres inférieurs. Début insidieux, 3 mois auparavant. Ethylisme indiscutable. Epistaxis fréquentes. En 1924, hématomèse de sang rouge pour laquelle on avait déjà incriminé une origine hépatique. L'examen montre un œdème des membres inférieurs, un abdomen distendu avec une circulation collatérale sus et latéro-ombilicale ; quelques taches rubis mais pas d'étoiles vasculaires. Ascite abondante ne permettant pas d'apprécier les dimensions du foie. T. A. : 14-9. Diminution du murmure vésiculaire aux deux bases pulmonaires. Oligurie : 500 cc., ni sucre ni albumine. Pas de pigments ni de sels biliaires. T. S. : 2 m. - T. C. : 10 m.

Le malade conserve une diurèse minime malgré tous les diurétiques et meurt le 27 novembre 1937, à la suite d'une nouvelle hématomèse.

Bases aminées.

<i>Sang</i>	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
12-10-37.....	1,2 mgr. ‰	1,8 mgr. ‰	1,5
20-11-37.....	2,6 »	5,7 »	2,2
<i>Ascite.</i>			
9-11-37.....	3,2 mgr. ‰	7,2 mgr. ‰	2,2
20-11-37.....	2,4 »	6,6 »	2,7

La ponction d'ascite a montré : albumine : 12 gr. 25 ; formule mixte B.-W. négatif. Urée : 0 gr. 35. Glycémie : 1 gr. 11. Cholestérol : 0 gr. 75.

En résumé : *cirrhose avec ascite. Mort.*

Autopsie : foie petit, scléreux, plaques de périhépatite. Cirrhose à éléments très anciens.

OBS. N° 58. — M. Sch..., 47 ans, ouvrier métallurgiste.

Le malade est entré salle Dieulafoy pour ascite. L'année d'avant, l'existence d'ascite a déjà nécessité 5 semaines d'hospitalisation, au bout desquelles elle était résorbée. Brusquement, il y a 3 semaines, à l'occasion, semble-t-il, d'un épisode pulmonaire brutal, l'ascite est apparue à nouveau, accompagnée de subictère et d'œdème malléolaire. 2 à 3 litres de vin par jour ; pituites matutinales ; zoopties. Circulation collatérale porto-cave très développée. Ascite abondante, les caractères du foie et de la rate ne peuvent être précisés. Actuellement, outre cette ascite avec circulation collatérale très développée, il existe :

— un ictère généralisé, peu intense ;

-- des taches rubis et des pétéchiies disséminées et surtout de nombreuses étoiles vasculaires sur le thorax et quelques-unes sur les mains.

Ces télangiectasies seraient d'apparition très récente, 15 jours tout au plus, aux dires du malade. Par ailleurs, quelques râles de bronchite. T. A. : 13-7. Réflexes tendineux normaux. Oligurie, urobilinurie. T. S. : 3 m. - T. C. : 15 m. - Signe du lacet négatif. Le décès survient le 15 janvier 1938, dans le coma hépatique.

Bases aminées.

<i>Sang.</i>	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
29-12-37.....	0 mgr. ‰	6,8 mgr. ‰	
5-1-38.....	1 »	7,2 »	7,2
<i>Ascite.</i>	Imidazols	Tyramine	$\frac{T}{I}$
29-12-37.....	2,5 mgr. ‰	9,2 mgr. ‰	3,6
<i>Galactosurie</i>		Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon	90 cc.	21 gr. 47	1 gr. 93
2 ^e »	35 cc.	13 gr. 66	0 gr. 47
3 ^e »	250 cc.	2 gr. 78	0 gr. 69
4 ^e »	200 cc.	0	0

Coefficient de Maillard : 26. Rapport azoturique : 55. Réserve alcaline : 52,2. Urée : 0 gr. 16.

En somme, *cirrhose avec ictère, ascite et télangiectasies. Mort.*

COMMENTAIRES

Nous présentons 36 observations de cirrhoses mortelles :

<i>Tyraminémie</i>		en milligr. ‰	
Obs. N° 23.	M. Sor...	6,3	
24.	M ^{me} Fau...	3,8	Pleurésie lymphocytaire.
25.	M ^{me} Cap...	3,8	Tuberculose pulmonaire.
26.	M ^{me} Sar...	5,7	
27.	M. Sau...	8,2	
28.	M. Gir...	6,4	
29.	M ^{me} Pip...	4,2	Cirrhose biliaire.
30.	M. Vai... A. ...	4,3	Tuberculose pulmonaire.
31.	M ^{me} Sai...	4,3	
32.	M ^{me} Néa...	5,6	
33.	M ^{me} Jol...	6,9	
34.	M ^{me} Bar...	11,3	
35.	M. Sch...	3,9	
36.	M ^{me} Lef...	6,4	
37.	M. Fou...	3,8	
38.	M ^{me} Muy...	8,1	
39.	M ^{me} Pat...	7	
40.	M ^{me} Bou...	4,4	
41.	M. Lec...	5,2	
42.	M. Val...	4,8	Tuberculose pleurale et péritonéale.

<i>Tyraminémie</i>		en milligr. ‰	
Obs. N° 43.	M ^{me} Oss...	6,8	
44.	M. Leg...	4,7	
45.	M ^{me} Gros...	4,7	
46.	M ^{me} Che...	6,3	
47.	M ^{me} Les...	4,8	Méningite tuberculeuse.
48.	M. Poi...	5,1	
49.	M. Gog...	3,6	Tuberculose pulmonaire.
50.	M. Hon...	6,3	
51.	M ^{me} Lép...	4,2	

Les observations ci-dessous comportant plusieurs dosages, nous ne citerons ici que le dernier chiffre.

52. M ^{me} Jub... ..	3,7
53. M. Vai... P. ...	6
54. M. Rob... ..	14,2
55. M. Er.....	6,2
56. M. Huy... ..	7,1
57. M. Pes... ..	5,7
58. M. Sch... ..	7,2

Sur 36 observations de cirrhoses mortelles :

a) 21 ont un chiffre de tyraminémie supérieur à 5 mgr., parmi lesquelles 4 dépassent 8 mgr.

b) Parmi les 15 dosages inférieurs à 5 mgr., nous devons noter que 6 des malades étaient atteints de manifestations tuberculeuses (pulmonaires, pleurales, ascitiques ou méningées).

Nous signalons ce fait que dans les cirrhoses graves, un chiffre de tyramine très peu élevé, dépassant à peine le taux normal, doit faire rechercher une association morbide, presque toujours une localisation tuberculeuse.

Nous ne voyons pas quelle explication on peut fournir, mais cela nous paraît assez fréquent, pour être souligné.

Les malades chez lesquels ont été pratiqués plusieurs dosages nous montrent que fréquemment l'aggravation clinique s'accompagne d'un accroissement de la tyraminémie.

Tyraminémie

avec les périodes séparant
chaque dosage du précédent

Obs. N° 52. M ^{me} Jub... ..	2,7 et 3,7 (15 jours).
53. M. Vai... P. ...	3,9-3,1 (1 mois) et 6 (15 jours).
54. M. Rob... ..	8,7-12,3 (5 semaines) et 14,2 (3 sem.).
55. M. Er.....	3,3 et 6,2 (3 semaines).
56. M. Huy... ..	6,7 et 7,1 (2 semaines).
57. M. Pes... ..	1,8 et 5,7 (5 semaines).
58. M. Sch... ..	6,8 et 7,2 (1 semaine).

Ces 7 observations montrent toutes l'accroissement, parfois considérable (Obs. 54-55-57) de la tyraminémie à mesure que l'état du malade s'aggrave, que la poussée d'hépatite terminale s'accentue.

Et le parallélisme de l'aggravation clinique et de la tyraminémie croissante est encore plus net que ne l'était la diminution de l'aminémie au cours des hépatites améliorées.

VII

Comparaison du taux de tyraminémie avec les chiffres obtenus dans les liquides d'ascite.

		Sang	Ascite	Œdème	Urines
Obs. N°	1. M. All... ..	6,5	4,6		168 mgr.
	4. M. Beau... ..	9,1	8,2		
	10. M. Dur... ..	4,7	9,2		
	15. M. Ver... ..	3,2	5,3	3,8	
	18. M. Niv... ..	4,3	3,8		43 mgr.
		4,5	5,2		
		4,2	8,6		
	19. M ^{me} Ad... ..	5,5	6,1		
	23. M. Sor... ..	6,3	10,8		
	24. M ^{me} Fau... ..	3,8			146 mgr.
	28. M. Gir... ..	6,4	4,7		
	29. M ^{me} Pip....	4,2	8,2		
	35. M. Sch... ..	3,9	5,5		
	36. M ^{me} Lef... ..	6,4			4,8 (L. C. R).
	37. M. Fou... ..	3,8	4,2		
	41. M. Lec... ..	4,7	7,7		8,5 (liquide pleural)
	44. M. Leg... ..	4,7	5,6		
	50. M. Hon... ..	6,3	10,4		
	53. M. Vai... P..	3,9	4,5	4,2	
		3,1	5,5		
		6	9,4		
	57. M. Pes... ..	5,7	6,6		
	58. M. Sch... ..	6,8	9,2		

Au total, dans la très grande majorité des cas, le taux de tyramine par litre est plus élevé dans le liquide d'ascite qu'il ne l'est dans le sang (14 obs.).

Bien plus, les augmentations successives paraissent plus importantes dans le liquide péritonéal que dans le sérum.

Quant aux chiffres trouvés dans l'urine, ils peuvent être considérables et atteindre jusqu'à 168 mgr. Mais certaines réactions de l'urine peuvent en troubler la détermination exacte et nous n'y insisterons pas. En particulier, quand la réaction est alcaline, le dosage est impossible.

Nous ne disposons pas d'un nombre suffisant de dosages dans le liquide d'œdème, le liquide céphalo-rachidien et les liquides pleuraux pour en tirer des conclusions. On peut seulement dire que ces humeurs contiennent de la tyramine sans qu'on puisse encore apprécier le taux normal et les variations pathologiques.

Ajoutons enfin que quelques recherches de cette base aminée dans la bile y ont montré sa présence en quantités appréciables. Nous avons vu d'ailleurs que la tyramine s'éliminait en partie par la bile.

LES TÉLANGIECTASIES CUTANÉES ET VISCÉRALES DES HÉPATIQUES. ROLE DE LA TYRAMINE DANS LEUR PRODUCTION

Chez les hépatiques, nous n'avons pas jusqu'alors noté de symptôme dont on puisse dire que la tyramine en est le facteur déterminant.

Mais il est une lésion chez ces malades, les étoiles vasculaires, pour lesquelles le Professeur Loeper a montré que fréquemment leur apparition coïncidait avec un taux de tyraminémie très élevé.

Leur sémiologie est depuis longtemps bien connue.

Hanot et Gilbert, Bouchard avaient déjà signalé leur existence, leur fréquence au cours des affections hépatiques.

Gilbert et Herscher distinguaient les naevi capillaires du tronc et des membres, non battants, et les naevi artériels du front, de la face et du nez, au contraire surélevés et animés de battements. Les premiers ont peu de valeur. Les seconds, au contraire, se rencontrent au cours des affections du foie, en particulier au cours des cirrhoses.

Plus récemment, Laffitte étudie la fonction vasculo-sanguine du foie et note aussi la fréquence de ces naevi.

Fiessinger à plusieurs reprises a insisté sur l'existence, la signification et le développement de ces télangiectasies.

On les observe le plus souvent au cours des cirrhoses alcooliques hypertrophiques ou atrophiques, avec ou sans ascite ; on les a signalées dans la maladie de Hanot et la cirrhose bronzée. Leur aspect est très caractéristique ; on doit les

rechercher au front, au dos des mains. Au centre, un petit nodule surélevé, du volume d'une tête d'épingle ; de ce nodule s'échappe toute une couronne de capillaires rougeâtres, contournés, plus ou moins anastomosés, qui vont s'amincissant à la périphérie. L'élément entier atteint parfois un centimètre de diamètre, souvent moins. Il n'est pas toujours exactement arrondi ni centré. Le centre de ces éléments est animé de pulsations systoliques et quand, par vitro-pression, on vide les capillaires de l'étoile, on les voit se remplir à nouveau du centre à la périphérie. Ce sont incontestablement des naevi artériels dus à la distension des terminaisons artérielles sous l'épiderme et aux capillaires qui s'en échappent.

Ces étoiles vasculaires peuvent apparaître dès le début de la cirrhose et s'effacer quand l'affection s'améliore. Après la mort elles disparaissent et ne peuvent plus être dépistées, malgré un repérage minutieux.

Ces taches, qui disparaissent à la pression du doigt, sont absolument distinctes des varicosités si banales des pommettes, des grains rubis qui ne présentent jamais de battements.

Fiessinger et Steinmann insistent sur l'importance des signes d'insuffisance hépatique quand apparaissent les télangiectasies ; en particulier le trouble de la fonction chromatogogue, jugé par l'épreuve du rose bengale, serait constant et marqué.

M. Loeper insiste sur leur valeur non seulement diagnostique, mais pronostique, car elles apparaissent avec une poussée ictérique, une infection surajoutée ; en un mot, elles sont en rapport avec le caractère aigu ou grave des accidents hépatiques.

Ces angiomes stellaires n'existent pas qu'au niveau de la peau. On les trouve aussi sur les muqueuses et de nombreuses observations (Carnot, Rachet, Fiessinger, Harvier) ont montré en particulier le développement des capillaires gastriques.

L'étude pathogénique des manifestations télangiectasiques des hépatiques peut contribuer à élucider le mécanisme des

hémorragies que présentent ces malades. Ce n'est pas le lieu de rappeler la stase et l'hypertension veineuse d'abord incriminées et souvent en cause.

Mais d'autres facteurs ont été admis :

Le facteur sanguin : et Laffitte a montré l'extrême fréquence d'un trouble de la crase sanguine du type hémogéno-hémophilique ; cette formule mixte constitue le stigmate quasi-constant de l'état hémorragique au cours des cirrhoses.

Il paraît admis que le syndrome hémophilique est attribuable à l'altération du foie et spécialement de sa cellule noble, puisque le fibrinogène est produit par le foie. Le processus hémogénique est peut-être plus en rapport avec l'altération du système réticulo-endothélial.

Le facteur mécanique joue un rôle certain ; la gêne mécanique qui atteint le système porte peut favoriser, sinon provoquer la défaillance de la circulation artérielle, comme elle provoque l'ectasie des vaisseaux abdominaux.

Les conclusions de MM. Villaret et Justin-Besançon sont à cet égard convaincantes.

Le rôle de la rate : La congestion d'une rate fibreuse, la réaction cellulaire d'une rate inflammatoire, l'oblitération possible de certaines veines spléniques sont les causes de la tuméfaction splénique et du reflux sanguin dans les veines abdominales.

On attribue à la distension des vaisseaux gastriques les hématoméses d'origine splénomégaly.

Mais ce n'est là l'explication que d'un petit nombre d'accidents hémorragiques et en tout cas, elle n'est pas valable pour élucider le mécanisme des téléangiectasies.

Le facteur nerveux : La réaction inflammatoire de la rate amènerait par une action vaso-motrice une congestion des vaisseaux.

Le Professeur Fiessinger admet la *méiopragie capillaire* ; il y aurait peut-être une dystrophie nutritive de toute la paroi capillaire ; l'abaissement du taux des lipases sanguines fré-

quent dans les cirrhoses pourrait en être responsable, en rendant moins résistante la cellule endothéliale dont la lipase assurerait la vitalité.

M. le Professeur Loeper admet cette méiopragie capillaire et incrimine un *facteur toxique* dans la production de certaines de ces télangiectasies.

L'étude histologique des étoiles vasculaires montre qu'il n'existe pas un type unique de lésions mais bien deux aspects : dystrophique et hyperplastique.

Le type dystrophique est caractérisé par l'altération des parois vasculaires et une moindre résistance de celles-ci. Il pourrait, dans ces cas où s'observe fréquemment la rupture des éléments entraînant des hémorragies, s'agir d'une carence en acide ascorbique, substance indispensable à la nutrition des parois vasculaires. Quelques dosages pratiqués par M. le Professeur Loeper et Cottet tendent à confirmer cette hypothèse.

Un deuxième type histologique est hyperplastique et de structure tout à fait différente. Dans l'intérieur du chorion, se développent des capillaires néoformés. Certains de ces éléments sont entourés d'une couche fibreuse où l'on peut retrouver même quelques éléments élastiques ; une nouvelle artériole, sinueuse, vermiforme est ainsi ébauchée.

Si cette distinction est schématique de deux aspects dystrophique et hyperplastique, elle est vraie cependant dans un grand nombre de cas.

C'est dans les télangiectasies de néoformation, dans les étoiles vasculaires hyperplastiques que la tyramine semble bien jouer un rôle déterminant et, par leur intermédiaire, dans le mécanisme de certaines hémorragies des hépatiques.

Sur nos 58 observations de cirrhotiques, 15 (plus du 1/4) présentaient des étoiles vasculaires.

Nous classerons ces 15 observations en 3 catégories :

- 1° l'apparition ou l'augmentation du nombre des télangiectasies a coïncidé avec une augmentation de la tyraminémie ;

- 2° des hémorragies viscérales ont accompagné l'éruption télangiectasique ;
 3° l'existence de télangiectasies était antérieure à l'hospitalisation.

I. — OBSERVATIONS OÙ L'APPARITION DES TÉLANGIECTASIES, OU L'AUGMENTATION NETTE DE LEUR NOMBRE EST SURVENUE A L'HÔPITAL OU PLUSIEURS DOSAGES ONT MONTRÉ UNE ÉLÉVATION PARALLÈLE DE LA TYRAMINÉMIE.

Nous présentons 3 observations de ce type :

<i>Tyraminémie</i>	A l'entrée	Apparition de télangiectasies
Obs. N° 16. M. Rév... Cirrhose bronzée.	3,8	7,3 (13 jours après)
19. M ^{me} Ad... Cirrhose hypertrophique avec ascite.....	4,7	6,8 (27 jours après) et 5,5 (14 jours après le précédent dosage)
54. M. Rob... Hépatite éthylique avec splénomégalie	8,7	12,3 (35 jours après) et 14,2 (21 jours après le précédent)

Dans ces 3 cas, on peut voir que l'apparition des étoiles vasculaires, l'éruption télangiectasique ont coïncidé avec une élévation importante de la tyraminémie.

II. — ERUPTION TÉLANGIECTASIQUE ET HÉMORRAGIES VISCÉRALES OU CONSTATATION DE TÉLANGIECTASIES MUQUEUSES.
 6 malades ont présenté ces troubles.

Tyraminémie.

Obs. N° 21. M ^{me} Fer... Cirrhose hypertrophique avec ascite. Epistaxis répétées, une hématurie. Etoiles vasculaires nombreuses.....	5,7-5,8-5,2
---	-------------

27. M. Saus... Cirrhose avec cedème et ascite.
Taches vasculaires récentes. A l'autopsie
télangiectasies sous-muqueuses gastriques
d'aspect identique à celui des étoiles vascu-
laires cutanées 8,2
43. M^{me} Oss... Cirrhose avec anémie. Epistaxis.
Hémorragies rectales. Apparition de taches
stellaires..... 6,8
51. M^{me} Lép... Cirrhose avec ascite et ictère.
Epistaxis et gingivorragies. Apparition d'é-
toiles vasculaires. Décès par hématomé-
se.. 4,2
52. M^{me} Jub... Cirrhose grave dont l'évolution
est jalonnée par une succession d'hématé-
mèses, de gingivorragies et d'éruptions
télangiectasiques. L'examen histologique
montre :
— au niveau des espaces portes : des dilatations
gorgées de sang ;
— dans la sous-muqueuse gastrique et oeso-
phagienne, dilatations analogues 2,7 et 3,7
55. M. Er... Cirrhose avec télangiectasies. Mort
par hémorragie intestinale..... 3,3 et 6,2

De ces 6 observations, nous retiendrons surtout les observa-
tions 27 et 52 démonstratives des hémorragies dues à des alté-
rations capillaires en tout point comparables à celles observées
sur le tégument.

Si la première comporte un taux de tyramine très augmenté,
on ne peut en dire autant de M^{me} Jub... encore que dans ce
cas on observe un accroissement, mais le dernier chiffre dé-
passe à peine la limite normale.

III. — TÉLANGIECTASIES SIMPLES, SANS PHÉNOMÈNES HÉMORAGIQUES, ANTÉRIEURES A L'HOSPITALISATION.

Tyraminémie.

Obs. N° 1.	M. All... Cirrhose hypertrophique. Nombreuses télangiectasies.	6,5	urines 168 mgr. ascite 4,6
10.	M. Dur... Cirrhose avec ascite. Quelques étoiles vasculaires	4,7	ascite 9,2
22.	M ^{me} Per... Cirrhose de Laennec. Quelques taches vasculaires	7,6-8,1-6,5	
40.	M ^{me} Bou... Cirrhose avec ascite. Une étoile vasculaire de grandes dimensions.....	4,4	
46.	M ^{me} Che... Cirrhose hypertrophique, télangiectasies disséminées.	6,3	
58.	M. Sch... Cirrhose avec ictère. Nombreuses taches stellaires....	6,8 et 7,2 (ascite 9,2)	

Dans ces 6 cas, la tyraminémie est toujours très notablement élevée.

Au total dans nos 15 observations, la tyraminémie dépasse toujours 4 mgr. et atteint même 14,2. Elle est le plus souvent entre 5 et 8 mgr. Un seul cas, nous l'avons déjà dit, nous montre des chiffres presque normaux et c'est l'un de ceux qui démontrent le mieux l'existence chez les cirrhotiques d'hémorragies viscérales en rapport avec des télangiectasies sous-muqueuses.

A l'opposé, des chiffres très élevés peuvent exister sans altérations capillaires ; nous n'en voulons comme preuve que l'observation 34, où la tyraminémie atteint 11,3.

Aussi nous garderons-nous d'affirmer formellement la relation de cause à effet entre l'élévation de la tyramine, substance angiotonique, et les angiectasies, partant avec les hémorragies, mais nous ne pouvons nous empêcher de souligner la coïncidence presque constante entre l'une et les autres.

Nous croyons pouvoir avancer que la tyramine joue un rôle dans la production des réactions vasculaires des hépatiques, angiectasies, varicosités, peut-être même lésions des gros troncs dont on constate la fréquence à l'autopsie de ces malades.

TYRAMINE ET TENSION ARTÉRIELLE CHEZ LES CIRRHOTIQUES

L'hypotension artérielle dont la fréquence au cours des cirrhoses a déjà été signalée par Gilbert et Garnier est surtout le fait des cirrhoses avec ascite.

Mais dans nos 58 cas il en est 7 chez lesquels nous avons noté une tension artérielle normale ou même légèrement surélevée :

	T. A.	<i>Tyraminémie</i>
Obs. N° 3. M. Bon... Epistaxis, manifestation d'une cirrhose hypertrophique anascitique	17-9	9,1 mgr.
7. M. Chass... Cirrhose hypertrophique avec ascite et œdème	17-9	3,1 mgr.
12. M ^{me} Delh... Cirrhose alcoolique avec ascite	16-8	5,4
25. M ^{me} Cap... Cirrhose hypertrophique avec ascite	21-14	3,8
32. M ^{me} Ne... Cirrhose ascitique .	16-10	5,6
40. M ^{me} Bou... Cirrhose ascitique.	15-10	4,4
41. M ^{me} Lec... Cirrhose hypertrophique avec ascite	15-8	4,7

Il nous paraît évidemment impossible de dire que c'est l'élévation de la tyramine qui, dans ces cirrhoses, déterminerait ces tensions relativement élevées.

Il s'agit presque dans tous les cas de sujets ayant largement dépassé la cinquantaine.

Les taux de tyramine ne sont pas, il s'en faut, des plus élevés que nous ayons noté.

Dans les cas où la tyraminémie est la plus haute, on trouve les chiffres tensionnels habituels aux cirrhotiques.

On pourrait, à bon droit, s'étonner de la rareté d'une élévation tensionnelle notable chez l'ensemble de nos malades, même chez ceux dont la tyraminémie est particulièrement augmentée. La tyramine se révèle au cours des expériences chez l'animal si constamment si régulièrement douée d'un pouvoir hypertensif notable qu'il est surprenant de constater dans les cirrhoses la fréquence d'une tension artérielle normale ou même basse. Mais, peut-être, les facteurs autres que toxiques, la gêne mécanique dans le débit veineux du tronc porte, à ne considérer que ces éléments, suffisent-ils à annuler l'action de la tyramine. Il n'en est pas de même dans les néphrites où les facteurs mécaniques interviennent dans le même sens que la tyramine et nous ne tenons pas compte des autres éléments facteurs d'hypertension.

D'autre part, il est intéressant de constater l'absence de télangiectasies chez les néphritiques.

Il semble, en clinique, y avoir à cet égard un balancement entre néphrites et hépatites chroniques.

Dans le 1^{er} cas T. A. élevée, jamais d'étoiles vasculaires dans le second : fréquence des télangiectasies, extrême rareté d'un chiffre tensionnel augmenté.

Il nous paraît actuellement difficile de fournir une conclusion valable, du seul point de vue qui nous intéresse, celui des modalités d'action de la tyramine.

VIII

Affections hépatiques autres que cirrhoses.

OBS. N° 59. — M. Dem... Célestin, 34 ans.

Le malade entre salle Dieulafoy pour un ictère dont le début remonte aux premiers jours de mai. Apparition progressive, sans douleur ni fièvre. Ictère total ; urines très foncées ; selles décolorées. Présence de pigments et de sels biliaires dans les urines. Foie de volume normal. Examen absolument négatif par ailleurs.

La cuti-réaction à l'histamine est pratiquée au-dessous et en dedans du mamelon. Deux minutes après, légère rougeur et prurit minime. Cinq minutes après, tache érythémateuse grande comme une pièce de un franc.

Bases aminées.

28-5-37. Sang.	Imidazols.....	6,2 mgr. $\frac{o}{oo}$
	Tyramine.....	7 »
	$\frac{T}{I}$	1,1

Urée : 0 gr. 32. B.-W. négatif. Formule sanguine normale.

En résumé : *ictère catarrhal*.

OBS. N° 60. — M. Vid... Jean, 24 ans.

Ce malade entre salle Dieulafoy pour une urticaire généralisée dont l'origine paraît bien être alimentaire (charcuterie ingérée la veille). Cette urticaire généralisée s'est accompagnée d'une réaction thermique entre 38° et 39° pendant 5 jours et persistant même après disparition complète de l'éruption. L'existence de cette poussée fébrile et la notion d'antécédents collatéraux de bacillose fait rechercher une localisation tuberculeuse que l'on n'a pas décelée. La radiographie, en par-

ticulier, montre un thorax normal. Deux ou trois jours après le retour de la température à la normale, apparaît un subictère conjonctival net, puis dans les jours qui suivent, alors que la température reste normale, se manifeste un ictère généralisé, peu intense, accompagné de selles décolorées et d'urines foncées contenant des pigments mais pas de sels biliaires. La recherche des pigments biliaires dans le sang a donné 1 p. 7.000. La formule sanguine est normale, si ce n'est une très légère polynucléose à 78 éléments.

Bases aminées.

6-9-37. Sang.	Imidazols.....	2,8 mgr. ‰
	Tyramine.....	3,1 »
	$\frac{T}{I}$	1,1

En somme, *ictère catarrhal précédé d'une urticaire fébrile.*

OBS. N° 61. — M^{lle} Sch... Sophie, 21 ans, domestique. Ictère catarrhal manifeste, apyrexie complète, foie débordant de 2 travers de doigt les fausses côtes. Diurèse à 500 cc. à l'entrée, ne dépassant pas 1 litre 1/2 lors de sa sortie sur sa demande ; pas de crise urinaire.

Les urines contenaient des sels et des pigments biliaires en grande quantité. Aucune étiologie n'apparaissait, en particulier pas d'intoxication alimentaire, pas de syphilis (B.-W. négatif), pas de spirochétose (séro-diagnostic négatif).

Bases aminées.

17-2-38. Sang.	Imidazols.....	4 mgr. ‰
	Tyramine.....	8,8 »
	$\frac{T}{I}$	2,2

Cholestérolémie : 1 gr. 55. Urée : 0 gr. 21.

En somme : *ictère catarrhal paraissant bénin.*

OBS. N° 62. — M^{me} Clu... Paule, 33 ans.

Spécifique traitée par l'arsenic depuis décembre 1937, pour accidents secondaires, elle entre salle Hanot pour un ictère apparu au début d'avril, accompagné de quelques signes infectieux d'allure grip-pale. Le début de l'ictère s'est accompagné de prurit, de vomissements ; actuellement asthénie intense, ictère généralisé, peu marqué.

Le foie paraît de dimensions normales et n'est pas douloureux. Les urines contiennent sels et pigments biliaires ; les selles sont légèrement décolorées. Quelques taches rubis sur l'abdomen. T. A. : 9-4,5.

Au bout de quelques jours, l'asthénie s'accroît considérablement, une crise polyurique s'amorce, mais très rapidement la diurèse descend au-dessous d'un demi-litre, tandis qu'apparaissent de l'œdème malléolaire, de nombreux vomissements et une torpeur croissante. Le décès survient le 20 mai 1938 après 24 heures de coma, sans qu'à aucun moment la température ait dépassé 38°.

Bases aminées.

18-5-38.	Sang	L. C. R.
Imidazols.....	1,2 mgr. ‰	0 mgr. ‰
Tyramine.....	6,1 »	1,4 »
$\frac{T}{I}$	5	

Réserve alcaline : 54,7. Urée : 0 gr. 29. B.-W. négatif.

En somme, *ictère catarrhal, aggravé avec foie atrophique.*

L'autopsie a montré un foie pesant 700 gr. flasque, ridé, sans inégalité de surface, avec seulement quelques taches jaunâtres à la partie supérieure. A la coupe, nombreuses zones de dégénérescence, surtout dans le lobe droit.

Rate, reins, surrénales et autres organes normaux.

OBS. N° 63. — M. Gui... René, 34 ans, polisseur.

Ictère généralisé peu intense. Grande quantité de pigments dans les urines, pas de sels biliaires. Selles peu décolorées. Le volume du foie paraît normal. Diurèse à 1 litre. Apyrexie. On a l'impression d'un ictère catarrhal.

Le surlendemain de son entrée, très rapidement, le malade devient comateux. Pas de modifications du volume du foie, pas d'hémorragies.

Bases aminées.

26-8-38. Sang.	Imidazols.....	4,8 mgr. ‰
	Tyramine.....	5,5 »
	$\frac{T}{I}$	1,1

Urée : 0 gr. 29. B.-W. négatif.

En somme, il semble bien s'être agi d'un *ictère catarrhal aggravé brusquement*.

Autopsie : foie : 1.250 gr. Lobe gauche dur et présentant à la coupe une coloration irrégulière. Granité à taches plus claires, jaunâtres, sur un fond vert sombre. Voie biliaire principale épaissie.

OBS. N° 64. — M. Jos... Marie-Joseph, 66 ans.

Ce malade entre salle Brissaud pour un ictère apparu la semaine précédente. Pendant quelques jours, au début, frissons répétés mais le malade n'a pas pris sa température.

A son entrée dans le service, ictère généralisé flamboyant. Nombreux éléments purpuriques sur le front, l'abdomen et les cuisses. Herpès labial et nasal, injection conjonctivale. Urines contenant des pigments et des sels biliaires. Foie et rate cliniquement peu modifiés ; le reste de l'examen est négatif. Apyrétique les 2 premiers jours de son entrée, le malade présente une élévation thermique à 38°5 le troisième jour.

Le dosage d'urée sanguine montre 1 gr. 93 lors de son entrée et le séro-diagnostic confirme ultérieurement le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique.

Bases aminées.

2-3-37. *Sang.* Imidazols..... traces
Tyramine..... 5,5 mgr. ‰

10-3-37. <i>Galactosurie.</i>	Galactose ‰	Galactose éliminée
1 ^{er} échantillon..... 70 cc.	6 gr. 53	0 gr. 42
2 ^e , 3 ^e et 4 ^e échantillons ..	0	0

Volume total : 1.985 cc.

Urée sanguine : 1 gr. 93, 1 gr. 95, 0 gr. 54, 0 gr. 45.

Cholestérol : 1 gr. 92.

Donc *spirochétose ictéro-hémorragique. Guérison.*

OBS. N° 65. — M^{me} Lei..., 48 ans.

La malade entre salle Hanot pour des coliques hépatiques survenues à plusieurs reprises depuis un mois. Nombreuses coliques hépatiques dans les antécédents, depuis 1907.

Depuis 1917, chaque crise s'accompagne d'un ictère léger mais sans fièvre. Depuis un mois, crises extrêmement fréquentes, avec ictère net, s'accompagnant de décoloration des matières et de température à 38°.

A l'examen, à son entrée, on trouve un plastron dans l'hypochondre droit. Urines très foncées, contenant des pigments et des sels biliaires. T. S. : 5 minutes. - T. C. : 13 minutes. Pas de signe du lacet. T. A. : 16,5-9,5. La radiographie de la région vésiculaire montre l'ombre d'un calcul du volume d'une noisette. Le 31-3-37, numération globulaire :

G. R. : 4.480.000. G. B. : 20.200 avec 83 polynucléaires.

Le 3-4-37 : G. R. : 4.030.000. G. B. : 5.800.

Retour de la formule à la normale, accompagnant une amélioration clinique nette, une diminution de l'ictère, une disparition du plastron de l'hypochondre droit.

Bases aminées.

Sang. Le dosage n'a pas été pratiqué dans le sang.

	Bile A	Bile B
Imidazols.....	traces	8 mgr. ‰
Tyramine.....	10	14 »
$\frac{T}{I}$		1,6

La galactosurie n'a montré aucune élimination de galactose.

Urée : 0 gr. 54.

En conclusion : *lithiase biliaire avec épisode de péricholécystite.*

ORS. N° 66. — M^{me} Iod... Christine, 77 ans.

La malade entre salle Chauffard pour diarrhée et ictère, diarrhée intense succédant à une phase de constipation marquée. Ictère datant de quelques jours, généralisé, très foncé, jaune verdâtre. Ictère total, non dissocié, pigments et sels dans les urines. Selles décolorées. Bradycardie à 60, prurit intense. La palpation de l'abdomen montre un foie gros et dur, les deux lobes débordant de chaque côté largement l'incisure, surtout le lobe gauche, sur la ligne mamelonnaire, 19 cm. Sous le foie, on sent une masse très grosse, piriforme, allongée, rénitente, assez dure, formant une saillie mate qui est indiscutablement la vésicule biliaire. La palpation de l'abdomen ne permet pas de trouver de tumeur pancréatique. Amaigrissement considérable. La malade pèse actuellement 35 kgr. Les examens de selles répétés de nombreuses fois ont toujours montré l'existence de quantités importantes de sang par les réactions de Weber et de Meyer. Le tubage duodénal n'a pu être effectué, le tube ne franchissant pas le pylore. Dans les semaines qui suivent l'hospitalisation, la cachexie s'accroît, l'ictère fonce, le

volume du foie augmente, les œdèmes des membres inférieurs apparaissent. Le décès survient le 19 novembre 1937.

Bases aminées.

16-10-37. Sang.	Imidazols.....	4,5 mgr. ‰
	Tyramine.....	2,8 »
	$\frac{T}{I}$	0,6

En somme : ictère par rétention. Néoplasie du carrefour pancréatico-vésiculaire.

OBS. N° 67. — M^{me} Poi..., 37 ans.

Envoyée par son médecin pour hématémèse abondante, la malade présente un ictère généralisé. Aucun autre examen n'a pu être pratiqué.

Bases aminées.

Sang (quelques heures avant la mort)	Imidazols....	3 mgr. ‰
	Tyramine....	11,5 »
	$\frac{T}{I}$	3,8

Urée : 0 gr. 95.

Bref, ictère avec hématémèse. Mort.

OBS. N° 68. — M. Gue... Eugène, 60 ans, voyageur de commerce.

Ce malade entre salle Dieulafoy pour ascite. Il y a 3 mois déjà, l'abondance de cette ascite nécessita un séjour hospitalier pendant lequel on lui retira 10 litres de liquide. C'est la reproduction de son ascite qui l'amène, mais en dehors des phénomènes abdominaux, l'insuffisance hépatique apparaît marquée : subictère conjonctival, ecchymoses nombreuses, urines très rares, anorexie complète, hoquet, vomissements abondants, depuis 3 jours. Langue carminée, desséchée. Apyrexie. Pouls 96. T. A. : 10,5-6. Le décès survient 4 jours après l'entrée.

La paracentèse a retiré un liquide contenant 19 gr. d'albumine et une prédominance de polynucléaires non altérés. Pas de germes.

Bases aminées.

14-11-37.	Sang	Ascite
Imidazols.....	2,2	1,5 mgr. ‰
Tyramine.....	5,4	10,8 »
$\frac{T}{I}$	2,4	7,2

Urée : 0 gr. 54. Cholestérol : 3 gr. B.-W. très positif.

L'autopsie révèle en effet un cancer cylindro-muqueux du côlon gauche ayant envahi presque toute la paroi intestinale ; un foie presque entièrement transformé en certains points par la pénétration de nombreux éléments cylindriques.

En somme, *cancer secondaire du foie, cancer primitif de l'intestin.*

OBS. N° 69. — M. Leu... Jules, 37 ans, électricien.

Néoplasme hépatique : énorme foie dur, cancer primitif non décelé, mais pas d'ascite, pas d'ictère, pas de douleurs. Evolution clinique datant de 5 à 6 mois.

Bases aminées.

22-11-37. Sang.	Imidazols.....	néant
	Tyramine.....	5,7 mgr. ‰

Réserve alcaline : 71,1.

L'autopsie révéla en effet un foie (7 kgr.) bourré de noyaux blanchâtres et un cancer primitif du poumon gauche qui était un sarcome à petites cellules.

En résumé : *Cancer secondaire du foie, cancer primitif du poumon.*

OBS. N° 70. — M. Dub... Paul, 65 ans.

Cancer secondaire du foie.

Bases aminées.

Sang.	Imidazols	Tyramine
14-2-38.	traces	8,3 mgr. ‰
24-2-38	traces	7,6 »

Réserve alcaline : 40,6. Glycémie : 1 gr. 08. Urée : 0 gr. 38. Anémie à 2.760.000 G. R.

Bref, *cancer secondaire du foie.*

Obs. N° 71. — M. Que... Claude, 68 ans.
Cancer secondaire du foie.

Bases aminées.

24-2-38. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	5,2 mgr. ‰

Urée : 0 gr. 62.

En résumé : *cancer secondaire du foie.*

Obs. N° 72. — M. Dru... Raymond, 62 ans.
Cancer secondaire du foie avec ictère.

Bases aminées.

7-10-38. Sang.	Imidazols.....	traces
	Tyramine.....	6,1

En somme : *cancer secondaire du foie.*

Autopsie : Foie : 5 kgr. bourré de noyaux blanchâtres. Cancer primitif du corps du pancréas.

COMMENTAIRES

L'étude de la tyraminémie dans des affections hépatiques diverses nous fournit des chiffres assez variables.

ICTÈRES CATARRHAUX OU INFECTIEUX BÉNINS OU AGGRAVÉS.

— Dans 3 cas d'évolution bénigne, nous trouvons : 7-3,1 et 8,8 mgr.

— Dans 2 cas mortels, 6,1 et 5,5.

— Dans une spirochétose ictéro-hémorragique, 5,5.

CANCERS DU FOIE. ICTÈRES PAR RÉTENTION NÉOPLASIQUE.

Dans 1 cas d'ictère rétentionnel, nous avons un chiffre normal (2,8).

L'un des taux de tyramine les plus élevés que nous ayons constaté (11,5) concerne un ictère avec hématomèse rapidement mortel.

Enfin dans 5 cancers secondaires du foie, les chiffres oscillent entre 5,2 et 8,3.

Il ne nous semble possible de déduire de ce petit nombre d'observations aucune conclusion diagnostique ou pronostique. La tyraminémie y est certes élevée, parfois très au-dessus du taux normal ; mais il n'apparaît pas de rapport constant entre les modalités évolutives et les chiffres trouvés. Quelle valeur attribuer, en définitive, à la tyraminémie observée au cours des affections hépatiques ?

Il n'est certes pas question d'envisager l'intérêt *diagnostique* de l'élévation de l'aminémie dans les maladies du foie. Non pas que celle-ci soit inconstante, elle est presque toujours au-dessus, très au-dessus du taux normal. Mais nous avons indiqué déjà que l'accroissement de la tyramine sanguine s'observait dans quelques groupes d'affections; ce fait est indiscutable pour les altérations rénales et pour certaines pneumopathies (tuberculoses ulcéro-caséuses, suppurations et néoplasies broncho-pulmonaires). Quelques dosages l'ont montrée élevée dans des purpuras, des syndromes anémiques, des intoxications alimentaires; mais les résultats sont alors très inconstants.

Nous avons, par contre, tenté de montrer que le taux de la tyraminémie peut constituer un *élément pronostique* intéressant dans les cirrhoses. Nous ne trouvons, pas plus dans cette épreuve que dans les très nombreuses recherches proposées, un procédé sûr, infaillible pour étudier le fonctionnement hépatique. Le foie réalise des transformations trop nombreuses, trop complexes, pour qu'une recherche aussi précise, aussi limitée, aussi localisée, oserions-nous dire, permette d'établir le bilan de lésions organiques ou mieux de troubles fonctionnels.

Néanmoins, nous pensons que l'*index-tyramine* peut servir au pronostic. Nous croyons avoir montré que la tyraminémie était constamment élevée dans les affections hépatiques, en particulier dans les cirrhoses.

Cette élévation, modérée en général dans les hépatites bénignes, est le plus souvent marquée dans les cirrhoses graves. Les dosages successifs de cette amine dans le sang d'un cirrhotique peuvent apporter un précieux élément de pronostic : l'ascension continue de la tyraminémie est un signe d'hépatite évolutive grave, presque toujours mortelle.

Nous avons également montré que dans la survenue d'accidents vasculaires, en particulier dans l'apparition des tégangiectasies, la tyramine paraissait jouer un rôle important.

IX

Conclusions.

De l'étude de la tyraminémie chez un certain nombre de malades atteints d'affections hépatiques, nous nous croyons autorisé à faire ressortir les conclusions suivantes :

I. — La tyramine dérivée de la tyrosine est profondément modifiée par le foie. Elle y est oxydée, peut-être désaminée. Il est même probable, mais la preuve biologique n'en est pas encore fournie, que la tyramine subit dans le foie une sulfo-conjugaison et perd ainsi sa toxicité.

Le rôle important joué par la cellule hépatique dans le métabolisme de la tyramine explique l'intérêt que présente l'étude de cette substance dans les maladies du foie.

II. — Le taux de la tyramine dans le sang est constamment élevé dans les affections hépatiques. Il est assez souvent proportionnel à la gravité de la maladie. L'*index-tyramine* peut donc servir au pronostic.

III. — Il est modérément augmenté dans la plupart des hépatites bénignes que nous avons étudiées, oscillant en moyenne de 3 à 6 mgr.

IV. — L'accroissement de la tyraminémie est plus marqué dans les hépatites graves ; dans 2/3 des cas, le chiffre obtenu est très supérieur à 5 mgr.

V. — Les dosages successifs permettent dans de nombreux cas une appréciation pronostique. Le fait est surtout vrai dans les cirrhoses graves où l'accroissement de la tyraminémie est assez parallèle à l'aggravation clinique ; son augmentation progressive est un des tests de gravité les plus sûrs des hépatites chroniques.

VI. — La quantité de tyramine décelée dans le liquide d'ascite est en général un peu supérieure à celle trouvée dans le sang.

VII. — Il paraît possible d'attribuer à l'augmentation de cette base aminée dans le sang, certaines manifestations vasculaires des hépatiques, en particulier les télangiectasies.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de la thèse
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS, RIBAUT, SOULIÉ et TOUJAN. — Sur la présence, dans les macérations de muscles putréfiés, de substances élevant la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 1906, p. 463.
- Sur la présence, dans les macérations de muscles putréfiés, d'une ptomaine élevant la tension artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 1906, p. 530.
- ABELOUS et RIBAUT. — Sur la substance hypertensive qu'on peut extraire par l'alcool des extraits de muscles putréfiés. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIV, 1908, p. 907.
- ABELOUS et BARDIER. — Urohypertensine et urohypotensine. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, t. X, 1908, p. 627 et t. XI, 1909, p. 777.
- De l'action hypotensive et myotique de l'urine humaine normale. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXLVIII, 1909, p. 1471.
- ALLES (G. A.). — Bronchodilator activity of tyramine and its N-methyl derivatives. *Proceed. Soc. for Exper. Biol. and Med. New-York*, t. XXXI, déc. 1933, p. 385.
- ALZONA (L.). — La funzione del fegato nei cardiopatici indigata con la curina amino-acidemica. *Minerva Med.*, t. II, 22 déc. 1930, p. 917.
- BACQ (Z. M.). — Action des dérivés du catéchol, de l'éphédrine et de la tyramine sur la membrane nicticante. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 338.
- Action des amines sur la membrane nicticante. Sensibilisation et désensibilisation cocaïniques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1935, p. 74.
- BARBOUR (H. G.). — Action of some derivatives of phenylethylamine. *Journ. Pharmacol. and Exper. Ther.*, t. VIII, 1916, p. 126.
- BARBOUR (H. G.) et MAURER (L.). — Tyramine as a morphine antago-

- nist. *Journ. Pharmacol. and Exper. Ther.*, t. XV, 1920, p. 305.
- BARGER (G.) et DALE (H. H.). — The water-soluble active principle of ergot. *The Journ. of Physiol.*, t. XXXVIII, 1909.
- β -imidazolethylamine and the other active principles of ergot. *The Journ. of Chem. Soc.*, t. XCVII, 1910, p. 2592.
 - A third active principle in ergot extracts. Preliminary note. *Proceed. Chem. Soc.*, t. XXVI, 1910, p. 128.
 - Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *The Journ. of Physiol.*, t. XLI, 1910-1911, p. 19.
- BARGER (G.) et WALPOLE (G. S.). — Isolation of the pressor principles of putrid meat. *The Journ. of Physiol.*, t. XXXVIII, 1909, p. 343.
- Further syntheses of p.hydroxyphenylethylamine. *The Journ. of Chem. Soc. London*, t. XCV, 1909, p. 1720-1724.
- BARGI (L.). — Comportamento della protidemia e della polipeptidemia de carico peptonico nelle epatopatie. *Rassegna di Fisiopath. clin. e terap.*, t. IX, juin 1937, p. 353-371.
- BERNHEIM (F.). — Oxidation of l. and dl. tyrosine by liver and kidneys of various animals. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. XCI, sept. 1935, p. 217-224.
- BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M. L. C.). — Oxidation of tyrosine and phenylalanine by livers and kidneys of certain animals. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. CVII, oct. 1934, p. 275-282.
- BERNHEIM (M.). — Tyramine-oxydase. The course of the oxydation. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. XCIII, 1931, p. 1299.
- BERTHELOT (A.). — Recherches sur la flore intestinale. Isolement des microbes qui attaquent spécialement les produits ultimes de la digestion des protéiques. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLIII, 1911, p. 306-309.
- BERTHELOT (A.) et BERTRAND (D.). — Recherches sur la flore intestinale. Isolement des microbes pour lesquels la tyrosine est un aliment d'élection. *C. R. Soc. Biol.*, t. XXIX, juill. 1911.
- Sur quelques propriétés du *Bacillus aminophilus intestinalis*. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLIV, 1912, p. 1826-1828.
- BINET (L.). — La fonction soufrée du foie. *Rapp. au Congr. Intern. de l'Insuff. hépat. Vichy*, 1937.
- BINET (L.) et ARNAUDET (A.). — Recherches sur le glutathion du sang

- au cours des affections hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CX, 1932, p. 24.
- BINET (L.) et WELLER (G.). — Foie et glutathion. *C. R. Ac. Sc.*, t. CCI, 1935, p. 992 et *Pr. méd.*, 18 sept. 1937, p. 1323-1326.
- L'influence de l'inanition sur le taux du glutathion dans les tissus ; le rôle du foie dans le métabolisme du glutathion. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, 1935, p. 941.
- BRODIN (P.). — Les variations de l'azote résiduel du sérum sanguin. Leur importance comme signe d'insuffisance hépatique. Thèse Paris, 1912-1913.
- Modification de la teneur azotée du sérum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, 1913, p. 26.
- BUCK (J.). — Reduction of hydroxymandelonitriles. A new synthesis of tyramine. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. LV, 1933, p. 3388-3390.
- BUFANO (M.). — Il comportamento della aminoacidemia dopo iniezione endovenosa di glicocolle nei vari stati funzionali del fegato. *Riv. di Clin. med.*, t. XXIX, 30 sept. 1928, p. 799 et 15 oct. 1928, p. 831.
- BULBRING (E.) et BURN (J. H.). — The action of tyramine and adrenaline on denervated nictitating membrane. *The Journ. of Physiol.*, t. XCI, 14 janv. 1938, p. 459-473.
- BURGH-DALY (I. DE), FOGGIE (P.) et LUDANY (G. VON). — Potentiation of histamine and tyramine effects by combined action of ergotamine and cocaine. *Quat. Journ. Exper. Physiol.*, t. XXVI, fév. 1937, p. 235-251.
- BURN (J. H.). — Cardiovascular action of tyramine. *Quat. Journ. Pharmacy and Pharmacology London*, t. III, avr.-juin 1930, p. 187-204.
- Action of tyramine and ephedrine. *Journ. Pharmacol. and Exper. Ther.*, Baltimore, t. XLVI, sept. 1932, p. 75-95.
- BURN (J. H.) et TAINTER (M. L.). — An analysis of the effects of cocaine on the actions of adrenaline and tyramine. *The Journ. of Physiol. London*, t. LXXI, fév. 1931, p. 169-193.
- BUSQUET (H.) et VISCHNIAC (C.). — Tyramine et principe vaso-constricteur du genêt à balai. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVIII, 23 oct. 1931, p. 403-405.
- Tyramine et principe adrénalinique du genêt à balai. *Progr. méd.*, 19 déc. 1931, p. 2305.

- CHABROL et SALET. — Le pronostic lointain des cirrhoses du foie. Etude comparative des polypeptides, des sels biliaires et du cholestérol du sang, d'après une statistique de 300 observations. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 16 oct. 1936, p. 1311-1316.
- CHARRUYER (J.). — Les produits de désintégration des matières protéiques et leur action pathogène. Thèse Paris, 1936, Le François, édit.
- CHODAT (R.) et SCHWEIZER (K.). — Ueber die desamidierende Wirkung der Tyrosinase. *Biochem. Zeitsch. Berlin*, t. LVII, 1913, p. 430-436.
- CIOCALTEU (V.) et TANASESCO (Gh.). — Recherches sur les limites de la réaction utilisée pour la mesure de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, séance du 7 mai 1936, p. 49-50.
- Technique pour le dosage de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXV, séance du 18 mars 1937, p. 295-297.
- CLARK (A.). — The clinical application of ergotamine (tyramine). *Biochem. Journ. Liverpool*, t. V, 1910, p. 236-242.
- COYLE (C. L.) et BOYD (T. E.). — The absorption of tyramine from the intestin. *The Amer. Journ. of Physiol. Boston*, t. XCIX, janv. 1932, p. 317-320.
- CRISTOL. — Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protidique. Thèse Montpellier, 1926.
- L'intoxication par les polypeptides. *Pr. méd.*, 10 juill. 1935, p. 1107.
- CRISTOL, HÉDON et PUECH. — Le passage des polypeptides digestifs dans la circulation porte et leur arrêt dans le foie. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLXXXII, 1926, p. 416.
- CRISTOL et PUECH. — Troubles du métabolisme azoté intermédiaire en pathologie. Recherches expérimentales et cliniques sur les polypeptides du sérum sanguin. *Arch. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 1929.
- CYBULSKI (T.). — Researches on pharmacologic action of synthetic sympatheticotonic preparations derived from tyramine. *Med. doswiadecz. i. spol.*, t. XX, 1935, p. 126-148.
- DAKIN (H. D.). — Experiments relating to the mode of decomposi-

- tion of tyrosine and of related substances in the animal body. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. VIII, 1910, p. 11-24.
- DALE (H. H.) et DIXON (W. E.). — The action of pressor-amines produced by putrefaction. *The Journ. of Physiol.*, t. XXXIX, 1909-1910, p. 25-45.
- DEGAN (C.). — L'action de la tyrosine sur l'excrétion des corps puriques et créatiniques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXVII, n° 5, 1938.
- DELCOURT-BERNARD. — Action de la tyrosine sur les échanges respiratoires de l'hyperthyroïdien. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXII, 1936, p. 820-822.
- Etude expérimentale sur l'action de la tyrosine, de la dibromo, de la di-iodo-tyrosine et du lugol sur la consommation d'oxygène du lapin et de l'homme. *Arch. intern. Méd. expér.*, t. XII, juin 1937, p. 197-208.
- DENIGÈS. — Nouvelle réaction colorée de la tyrosine. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXXX, 1900, p. 583.
- DOWNS (A. W.) et EDDY (N. B.). — Influence of tyramine on number of red corpuscles in circulating blood. *Proceed. Soc. for Exper. Biol. and Med. New-York*, t. XXVII, fév. 1930, p. 405-407.
- ENGER (R.) et ARNOLD. — Die quantitative Auswertung der 1-2 Nitrosonaphtolreaktion für Urinuntersuchungen bei hypertoniern und Blutdruckgesunden auf tyraminähnliche Stoffe. *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. CXXX, 1936, p. 726-733 ; t. CXXXI, 1937, p. 759-769 ; t. CXXXII, 1937, p. 271-282.
- EWINS et LAIDLAW. — The alleged formation of adrenine from tyrosine. *The Journ. of Physiol. London*, t. XL, 1910, p. 275-278.
- The fate of parahydroxyphenylethylamine in the organism. *The Journ. of Physiol. London*, t. XLI, 1910-1911, p. 78-87.
- FAVRE (M.) et MOUNIER (J. R.). — Angiomes cutanés et hépatites scléreuses. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 mai 1931, p. 273-309.
- FELIX (K.), ZORN (K.) et DIRR-KALTENBACH (H.). — Der Abbau des Tyrosins und seiner Verwandten durch Leber und Nierenbrei. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. CCXLVII, 1937, p. 141-166.
- FIESSINGER (N.). — Le comportement de la fonction d'arrêt du foie. *Pr. méd.*, 9 nov. 1932, n° 90.
- Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme, 1 vol. Masson et C^{ie}, Paris, 1934.

- Exploration de la fonction du foie dans le métabolisme protéique. Article de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1935.
- La pathologie des capillaires chez les cirrhotiques. *Journ. des Prat.*, 11 avr. 1936, n° 15, p. 241-245.
- Les explorations fonctionnelles, 1 vol. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1937.
- FIESSINGER (N.), GUILLAUMIN et WALTER. — Les rapports azoturiques. Leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 21 mai 1915, p. 760-768.
- Les rapports azoturiques. Leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1925, p. 760-761.
- FIESSINGER (N.) et WALTER (H.). — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique, 1 vol. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1925.
- Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie, 1 vol. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1934.
- FIESSINGER (N.), OLIVIER (H. R.) et HERBAIN (M.). — L'indice de désamination sanguine comme épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 19 nov. 1926, p. 1608-1616.
- FIESSINGER (N.), HERBAIN et LANÇON. — La traversée hépatique des polypeptides. *Arch. intern. Pharmacod. et Thér.*, t. XLIII, fasc. 2, 1932, p. 216-236.
- FIESSINGER (N.), GAJDOS et PANAYATOPOULOS. — L'histamine chez les cirrhotiques et dans les maladies hyperergiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, t. LIV, 1938, p. 500-505.
- FLURIN (H.) et MATHIEU DE FOSSEY (A.). — Le soufre hépatique et la sulfo-conjugaison. *Nutrition*, t. VII, n° 3, 1937, p. 211-225.
- FOLIN (O.) et CIOCALTEU (V.). — Tyrosine and tryptophane determinations in proteins. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LXXIII, juin 1927, p. 627-650.
- FOLIN (O.) et DENIS. — Tyrosine in proteins as determined by a new colorimetric method. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. XII, 1912, p. 245.
- FOLIN (O.) et LOONEY. — Colorimetric methods for the separate determination of tyrosine, tryptophane and cystine in proteins. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LI, 1922, p. 421.
- FOLIN (O.) et MARENZI (A. D.). — Tyrosine and tryptophane deter-

- minations in one-tenth gram of protein. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LXXXIII, juill. 1929, p. 89-102.
- FREUND (H.). — Effect of tyramine ; analogy to action of « late toxin ». *Arch. f. exper. Path. und Pharmac.*, t. CLXXX, 1936, p. 189-198.
- FÜRTH (O.), KAUNITZ (H.) et SCHERF (F.). — Ueber den Tyrosin- und Tryptophangehalt der Leberproteine unter normalen und pathologischen Verhältnissen (Zugleich ein Beitrag zum Problem der Melaninbildung). *Biochem. Zeitsch. Berlin*, t. CCLXXII, 1934, p. 88-94.
- GARNIER (M.). — Sémiologie fonctionnelle du foie in : Roger, Widal, Teissier, *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XVI, Masson et C^{le}, édit., Paris, 1928.
- GARREAU (Y.). — Phénols et sulfites. Thèse Fac. des Sc., Paris, 1938.
- GARTZEFF (E. M.) et MIASSNIKOFF (A. L.). — Amino-acidemia in acute hepatitis. *Vrach. gaz.*, t. XXXIV, 15 déc. 1930, p. 1721-1725.
- GAUTHIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Rôle du foie sur la formation des chromogènes indoxyliques. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXII, 1907, p. 201.
- Indoxylurie consécutive à l'injection d'indol dans le foie par la veine abdominale chez la grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 1919, p. 1302.
- GAUTIER (A.). — Sur les Tyrosamines. *Bull. et Mém. Soc. chimique*, t. XXXV, 1906, p. 1195.
- GHERARDINI (C.) et IGNAZIO (C. D'). — L'amino-acidemia a diguino nella insufficienza epatica. *Fisiol. e Med.*, t. V, 20 mai 1934, p. 305-320.
- GILBERT (A.) et HERSCHER (M.). — Des nœvi artériels et capillaires dans les maladies du foie et des voies biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 31 janv. 1913, p. 167-170.
- GLAESSNER (K.). — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique. *Rapp. au Congr. intern. de l'Insuff. hépat. Vichy*, 1937.
- GOGNY. — Action sur le sang des amines biologiques et d'autres substances azotées produites par fermentations bactériennes. Thèse Paris, 1936, Le François, édit.
- GOIFFON et SPAEY. — Mesure de l'index-tyrosine des polypeptides sériques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. XVI, 1934, p. 1675-1685.
- GOIFFON. — Détermination colorimétrique de l'index-tyrosine des

polypeptides urinaires. *Bull. Soc. Chim. biol.*, t. XVI, 1934, p. 1686-1692.

GOIFFON et SPAEY. — Méthode colorimétrique de mesure des polypeptides du sérum. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXV, 1934, p. 711.

GOUDARD (H.). — Glutathion et déficience hépatique. Thèse Paris, 1937.

GRABE (F.), KRAYER (O.) et SEELKOFF (K.). — Beitrag zur Aufklärung der kreislaufwirksamen (adrenalinähnlichen) Stoffe in Leberextrakten. *Klin. Wochensch. Berlin*, t. XIII, 29 sept. 1934, p. 1381-1383.

GRUBER. — The action of epinephrine, tyramine and ephedrine on the small intestine of the un-anesthetized dog, before and following the administration of cocaine. *Journ. of Pharmacol.*, t. LVII, 1936, p. 347-360.

GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. Edition française, mise à jour par Berthelot, 1 vol., 716 p., Baillière, édit., Paris, 1934.

GUGGENPEIM (M.) et LÖFFLER (W.). — Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. *Biochem. Zeitsch.*, t. LXXII, 1915, p. 303-324.

HAASE (H.). — Über das Zusammenwirken von Adrenalin und Tyramin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe. Thèse Münster i. w., 1936.

HAMET (R.). — Action pharmacologique des bases aminées de l'ergot (tyramine et histamine). *Pr. méd.*, 11 janv. 1928, p. 35-38.

— Action de la Tyramine sur l'excitabilité du pneumogastrique cardiaque, et influence de cette amine sur les effets de la nicotine. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCV, 19 déc. 1932, p. 1330-1333.

HAMNE (B.). — Die prognostische Bedeutung positiver Tyrosin- und Leucinreaktion im Harn bei Hepatitis. *Upsala läkareförenings förhandlingar, Upsala* (art. VIII), t. XXXVIII, 1932, p. 1-11.

HANKE (M. T.) et KCESSLER (K. K.). — Studies on proteinogenous amines :

— 14 : A microchemical colorimetric method for estimating tyrosine, tyramine and other phenols. *Journ. Biol. Chem.*, t. L, 1922, p. 235-270.

— 15 : A quantitative method for the separation and estimation of phenols including phenol, o, m, and p.cresols, p.oxyphe-

- nylacetic, p.oxyphenylpropionic and p.oxyphenylactic acids, tyrosine and tyramine. *Ibid.*, p. 271-288.
- 17 : On the faculty of normal intestinal bacteria to form toxic amines. *Ibid.*, t. LIX, 1924, p. 855.
- 18 : On the production of histamine, tyramine and phenol in common laboratory media by intestinal microorganisms. *Ibid.*, p. 855.
- The effect of scurvy-producing diets and tyramine on the blood of guinea pigs. *Journ. Biol. Chem.*, t. LXXX, 1928, p. 499-502.
- HANKE (M. T.). — Determination of tyrosine content of proteins. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LXXIX, oct. 1928, p. 587-609.
- HARE (M. L. C.). — Tyramine-oxidase ; new enzyme system in liver. *Biochem. Journ.*, t. XXII, fasc. 2, 1928, p. 968-979.
- HEINSEN (H. A.). — Untersuchungen über die Tyraminbildung im Organismus des Warmblüters. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. CCXLV, 1936, p. 1-10.
- Zur Frage der Bildung und Zerstörung von Tyramin durch Nierengewebe. *Biochem. Zeitsch.*, t. CCXCIV, 1937, p. 120-123.
- HEINSEN (H. A.) et WOLF (H. J.). — Tyramin als blutdrucksteigernde Substanz beim blassen Hochdruck. *Klin. Wochensh. Berlin*, t. XIII, 24 nov. 1934, p. 1688-1689 ; *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. CXXVIII, 1935, p. 213-222.
- Tyramin und Nierendurchblutung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, t. CLXXIX, 1935, p. 15-23.
- Tyramin als pressorische Substanz bei hypertoniën. *Verhand. deutsch. Ges. inn. Med.*, 1935, p. 316-320.
- HEIRMAN. — Action de la tyrosinase sur l'oxydation et les effets cardiaques de l'adrénaline et de la tyramine. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIV, 20 mars 1937, p. 1250-1251.
- HENZE (M.). — Ueber den Tyramin- und Tyrosin-gehalt des Speicheldrüse der Cephalopoden ; zugleich Methodisches zur Microbestimmung der beiden Substanzen. *Zeitsch. f. physiol. Chem. Berlin*, t. CLXXXII, 1929, p. 227-240.
- HERRENSCHMIDT (J. L.). — L'histamine et la tyramine au cours des pneumopathies tuberculeuses et non tuberculeuses. Thèse Paris, 1938, Arnette, édit.

- HESS et MULLER. — Anämien durch enterogene Eiweissabbauprodukte. *Wiener klin. Wochensch.*, t. XXXI, 1918, p. 293.
- HEWLETT (A. W.). — The action of tyramine on the circulation of man. *Arch. Int. Med. Chicago*, t. XXI, 1918, p. 411-427.
- HEWLETT (A. W.) et KAY (W. E.). — The effect of tyramine on circulatory failure, during infections and during or after operations. *Journ. Amer. Med. Ass. Chicago*, t. LXX, 15 juin 1918, p. 1810-1813.
- HOLTZ (P.). — Über die Entstehung von Histamin und Tyramin im Organisms. *Klin. Wochensch.*, t. XVI, 6 nov. 1937, p. 1561-1567.
- Über Tyraminbildung im Organisms. *Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, t. CLXXXVI, 1937, p. 684-693.
- HOYT (D. M.). — The therapeutic application of p.hydroxyphenylethylamine (tyramine). *Tr. Coll. Phys. Philadelphia*, t. XXXIII, 1911, p. 275-273 et *Amer. Journ. Med. Sc. Philadelphia et New-York*, t. CLXIV, 1912, p. 76-82.
- HOYT (D. M.), PATEK et THIENES. — A comparison of the smooth muscle actions of epinephrine and epinephrine substitutes. *Arch. intern. Pharmacod. et Thér.*, t. XLVII, 1934, p. 227-240.
- ITALLIE (I. von) et STEENHAUER (A. I.). — Mikrochemische Reaktionen zur erhennung von Tyramin und Histamin. *Mikrochemie*, t. III, 1925, p. 65-67.
- IWAO (T.). — Beitrage zur Kenntniss der intestinalen Autointoxicationen. *Biochem. Zeitsch.*, t. LIX, 1914, p. 436.
- Ueber das Tyramin als ein Blutgift. *Verhandlungen der jap. path. Gesellschift Tokio*, t. V, 1915, p. 58.
- Wiederum über die Tyraminanämie. *Transact. of Jap. Path. Soc.*, t. XXI, 1931, p. 537-539.
- JACCHIA. — Ricerche con tiramina, sua influenza moderatrice sul metabolismo basale. *Boll. Soc. ital. Biol.sperim.*, t. IX, 1934, p. 276-279.
- JANKELSON (J. R.), SEGAL (M.) et AISNER (M.). — Tyrosinemia and its relation to pathology of liver. *Amer. Journ. Med. Sc.*, t. CXCI, fév. 1937, p. 241-246.
- JOHNSON (T. B.) et DASCHAVSKY (P. G.). — The formation of tyramine by decarboxylation of tyrosine produced from silk. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LXII, 1924, p. 725-735.

- JOHNSTON (R. A.), JOHNSON (H. W.) et NICHOLAS (H. O.). — Focal infection in eclampsia and further study of tyramine as etiological factor of toxemia. *Texas State Journ. Med. Forth Worth*, t. XXV, déc. 1929, p. 515-521.
- KAKO (H.). — Ueber den Angriffspunkt des Tyramins auf die glattmuskuligen Organe und die Gefässe. *Folia Jap. Pharmacol. Kioto*, t. III, 20 juill. 1926, p. 7.
- KING (F. B.) et RAPPORT (D.). — Fate of intravenously injected tyrosine. *The Amer. Journ. of Physiol. Boston*, t. CIII, fév. 1933, p. 288-297.
- KING (F. B.), SIMONDS (R.) et AISNER (M.). — Tyrosine content of tissues after intravenous injection. *The Amer. Journ. of Physiol.*, t. CX, janv. 1935, p. 573-579.
- KISCH (B.). — Eine kennzeichnende Farbenreaktion des Adrenalins und des Tyrosins. *Biochem. Zeitsch.*, t. CCXX, 1930, p. 358-369.
- KLEIN. — La recherche micro et histo-chimique de la putrescine, de la cadavérine, de la phényléthylamine, de la tyramine, de l'histamine, chez les plantes. *Arch. Pharmaz.*, t. CCLXX, p. 374-385.
- KOESSLER (K. K.) et HANKE (M. T.). — The preparation of P. hydroxyphenylethylamine hydrochloride (tyramine hydrochloride). *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. XXXIX, 1919, p. 585-592.
- KOESSLER (K. K.), HANKE (M. T.) et SHEPPARD (M. S.). — Production of histamine, tyramine, bronchopastic and arteriospastic substances, in blood broth by pure cultures of microorganisms. *Journ. of Infect. Diseases*, t. XLIII, nov. 1928, p. 363-377.
- KÖRNER (H.). — Über den Einfluss der beiden biogenen Amine, Tyramin und Histamin auf die Sauerstoffzehrung über lebender Gewebe. Thèse Münster, i. W., 1936.
- KOTAKE (Y.), MATSUOKA (Z.) et OKAGAWA (M.). — Ueber die Desaminierung des Tyrosins im tierischen Organismus. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. CXXII, 1922, p. 166-175.
- KÜSSNER (C.). — Ueber das Zusammenwirken von Tyramin und Scillaren auf die Sauerstoffzehrung ein überlebendem Gewebe. *Diss. Münster*, 1935.
- LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — Valeur du rapport azotémique pour

le diagnostic de l'insuffisance hépatique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 27 mars 1931, n° 12.

LABBÉ (M.), ROUBEAU (H.) et NEPVEUX (F.). — Le rapport azotémique et l'amino-acidémie au cours des ictères. *Journ. de Méd. de Paris*, t. LI, 1^{er} oct. 1931, p. 863.

LACHAMPT. — Essais de décarboxylation de deux acides aminés par le bacille typhique. Thèse Paris, 1938.

LANÇON. — Etude de l'intoxication par les polypeptides. Thèse Paris, 1934.

LANGESTEIN. — *Beitr. z. Chem. Physiol. und Pathol.*, 1902, p. 507.

LAROCHE (G.) et DESBORDES (J.). — Sur l'oxydation expérimentale de l'indol dans l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, 1932, p. 271.

LEITES (S.). — Ueber den Einfluss der Biogenen Amine auf das Blutbild. *Zeitsch. f. d. ges. exper. Med. Berlin*, t. XL, 1924, p. 52.

LEMAIRE (A.). — Article intitulé : « Cirrhoses du Foie » in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1935.

LESURE (A.) et THOMAS (A.). — Contribution à l'étude des monopeptides et de leurs dérivés décarboxylés ou désaminés dans l'organisme humain. *Bull. Doct. en Pharmacie*, sept., oct. et nov. 1936, nos 5 et 6, p. 157-177.

LICHTMAN (S. S.). — Origin and significance of tyrosinuria in disease of liver. *Arch. Int. Med. Chicago*, t. LIII, mai 1934, p. 680-688.

LICHTMAN (S. S.) et SOBOTKA (H.). — Enzymatic method for detection and estimation of tyrosine in urine. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. LXXXV, déc. 1929, p. 261-273.

LIÉGEOIS (F.). — L'index-tyrosine des polypeptides sanguins chez le chien, le cheval et le porc, à l'état normal. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIV, 1937, p. 569-571.

LOEPER (M.). — La thiémie normale et pathologique. *Progr. méd.*, 13 nov. 1926, p. 1702.

— De l'observation minutieuse à la spécificité chimique en sémiologie. Leçon inaugurale du Cours de Clinique médicale, 14 nov. 1935 in *Progr. méd.*, 11 déc. 1935, n° 50.

— Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Pr. méd.*, 31 oct. 1936, n° 88.

— Travaux du Laboratoire et de la Clinique de l'Hôpital Saint-Antoine : Polypeptides et acides aminés in *Journ. de Pharm.*

et de Chim., t. XXVI, 8^e série, 1^{er} et 16 juill. et 1^{er} et 16 août 1937.

- Note sur le dosage simultané de l'histamine, de la tyramine et de la tryptamine. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. XXVI, 8^e série, nos 3 et 4, p. 133 (Communication du 28 juill. 1937, à la Soc. de Pharmacie).
- L'insuffisance hépatique. *Progr. méd.*, 18 sept. 1937, n° 38, p. 1318-1321.
- L'aminémie. *Pr. méd.*, 13 nov. 1937, n° 91.
- A propos de l'aminémie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 25 mars 1938.
- Les Hépatites, 1 vol. (262 p.), Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1937.
- Intoxications et carences alimentaires, 1 vol. (259 p.), Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1938.
- De la séméiologie à la thérapeutique, 1 vol. (306 p.), Doin, édit., Paris, 1938.

LOEPER (M.), OLIVIER et DECOURT (J.). — Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 26 mars 1925.

LOEPER (M.), GARCIN (R.) et LESURE (A.). — Sur la fonction thiopexique et thio-oxydante du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 11 déc. 1926, p. 1467 et *Progr. méd.*, 1^{er} janv. 1927, n° 1, p. 9.

LOEPER (M.), DECOURT (J.) et GARCIN (R.). — La fonction thiopexique et thio-oxydante du foie. *Pr. méd.*, 12 mars 1927, n° 21, p. 321.

- Les déchets soufrés de l'hémolyse. *Pr. méd.*, 17 oct. 1928, n° 83, p. 1313.

LOEPER (M.) et BORY (L.). — Le soufre en biologie et en thérapeutique, 1 vol. Doin, édit., Paris, 1932.

LOEPER (M.) et LESURE (A.). — Le taux de certaines phénylaminés évoluées en tyramine dans les sérums des hypertendus. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1936, n° 18.

- Méthode de détermination de la tyramine dans l'hypertension. Comparaison de la tyramine et de l'histamine dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, 1936, p. 292-294.

LOEPER (M.) et FLURIN (H.). — Le métabolisme du soufre. *Nutrition*, t. VII, 1937, n° 3, p. 185-195.

LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et LESURE (A.). — L'index-tyramine

dans les hépatites. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, t. LIII, 29 mars 1937, p. 413-422.

LOEPER (M.), BROUET-SAINTON (M^{me}) et LESURE (A.). — La tyraminémie des hépatiques. *Progr. méd.*, mai 1937, n° 21.

LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et COTTET (J.). — La tyraminémie dans l'imperméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, t. n° 29, 7 nov. 1938, p. 1537-1545.

LOEPER (M.), LOEWE-LION (M^{me}) et NETTER (A.). — Les télangiectasies éruptives des hépatiques. *Le Sang*, t. XI, n° 7, 1937.

LOEPER (M.) et PERRAULT (M.). — Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Actualités thérapeutiques*, Baillière, édit., Paris, 1937.

LOEPER (M.), LESURE (A.) et NETTER (A.). — La tyraminémie normale et pathologique. *Ann. de Méd.*, t. XLIV, n° 2, juill. 1938.

LOEPER (M.) et PARROD (J.). — L'acide tyramine-sulfurique. *Bull. Soc. Chimie biologique*, t. XX, nos 9-10, sept.-oct. 1938, p. 1117.

LOEPER (M.), LEMAIRE (A.), COTTET (J.), PARROD et LOEPER (J.). — Disparition par sulfo-conjugaison de l'action physiologique de la tyramine. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 9 juill. 1938.

LOONEY (J. M.). — Effect of ingestion of tyrosine on blood phenols and blood uric acid as determined by methods of Folin and of Benedict. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. C, mai 1933, p. 64-65.

LUSTIG (B.) et MANDLER (E.). — Zur Kenntnis der Globuline und Albumine des Serums; der Tyrosin- und Cystingehalt der Eiweisskörperunterfraktionen von Cirrhose-, Sarkom- und Carcinompunktionsflüssigkeiten. *Biochem. Zeitsch. Berlin*, t. CCLXXVIII, 1935, p. 312-319.

MAC CANCE (R. A.). — Tyrosinase, its action on phenols, tyrosine and other amino-acids. *Biochem. Journ. London*, t. XIX, 1925, p. 1022-1031.

MARENZI et BANFI. — Phénols ou imidazols de l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, mai 1936, p. 73.

MARTENS. — Considérations sur le dosage séparé des amino-acides et des polypeptides dans les produits de digestion des protéines. *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} mars 1927, p. 454.

— Rôle de la paroi intestinale et du foie lors de la résorption des

- produits de digestion des protéides. *C. R. des S. de la Soc. de Chim. biol.*, t. XIII, 1931, p. 1187-1198.
- Contribution à l'étude de l'intervention du foie dans la fixation et la synthèse des peptides. *C. R. Soc. Biol.*, t. XV, 15 nov. 1932, p. 369.
- Régulation de l'amino-acidémie et de la polypeptidémie. *Arch. intern. Méd. expér.*, vol. 8, fasc. 3, nov. 1933, p. 361-482.
- Influence de la circulation collatérale des cirrhotiques sur la teneur du sang périphérique en glucose, ammoniacque et acides aminés, après ingestion de ces substances. *Ann. de Méd.*, avr. 1938, p. 307-320.
- MATSUDA (F.). — Ueber die biochemische Untersuchung der Koli-bazillen auf 1. Tyrosin. *Nagasaki Igakkwai Zassi*, t. XI, 25 juin 1933, p. 840-841.
- METZGER (H.). — Teneur en tyrosine, tryptophane et cystine de la sérine et de la globuline du sérum de l'homme normal. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, 3 oct. 1932, p. 52-54.
- Teneur en tyrosine, tryptophane et cystine de la sérine et de la globuline du sérum humain dans quelques cas pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, 3 oct. 1932, p. 54-56.
- Interprétation des variations de teneur en quelques acides aminés des protides sériques dans quelques cas pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, 3 oct. 1932, p. 56-58.
- MICHEL (R.). — L'injection intra-veineuse de glycocolle comme test hépatique. *Rev. belge des Sc. méd.*, t. VIII, mars 1936, p. 161-164.
- MILLON. — Sur un réactif propre aux composés protéiques. *C. R. Ac. Sc.*, t. XXVIII, 1849, p. 40.
- MIYAJI (K.). — Ueber Tyramin als Bestandteil eines japanischen Essigs. *Zeitsch. f. physiol. Chem. Berlin*, t. CLXXXIV, 1929, p. 157-162.
- MOLFINO (F.). — La funzionolita epatica nella litiasi biliare indigata mediante la curva amino-acidemicà. *Clin. med. Ital.*, t. LXV, août 1934, p. 717-726.
- MOREL et MOURIQUAND. — Urémie et azotémie. Considérations sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, séance du 31 janv. 1913, p. 266.
- MOREL (A.) et SISLEY (P.). — Les azoïques de la tyrosine. *Bull. Soc. Chim. de France*, t. XLIII-XLIV, août 1928, p. 881-883.

- MÖRNER. — Farbenreaktion des Tyrosins. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XXXVII, 1902, p. 86.
- MULLER (E. A.). — Das Herz-Lungen Präparat als test für die Auswertung herzwirksamer Stoffe und die Herzwirkung des Tyramins. *Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, t. CLXXXV, 1937, p. 492-511.
- MULLER (P.). — Technique pour la détermination de la tyramine dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, séance du 27 juin 1936, p. 128-130.
- NICOLESKO (P.) et HERESCO (D.). — L'amino-acidémie et l'amino-acidurie comme tests de l'insuffisance hépatique. *Bull. Ac. Méd. de Roumanie*, t. I, 1936, p. 357-364.
- OLIVA (G.) et PESCARMONA (M.). — Sulle modificazioni chimiche del siero nelle affezioni epatiche ed in altre condizioni morbose. *Arch. per le Scienze med. Torino*, t. LX, août 1935, p. 473-482.
- OLIVIER (H. R.). — Exploration fonctionnelle du foie. *Les Monographies de la Médecine*, 1929.
- OLIVIER (H. R.) et HERBAIN. — Rôle de l'étude physiopathologique de l'insuffisance hépatique dans la connaissance du métabolisme des protéides. *Nutrition*, t. I, n° 3, 1931.
- OSTEN (W. von). — Ueber den Einfluss von Tyramin und Histamin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe. *Münster i. w.* Thèse, 1935.
- PARROT (J. L.). — Le dosage biologique de l'histamine en clinique humaine. *Progr. méd.*, 2 juill. 1938.
- Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Etude clinique, expérimentale et thérapeutique. Thèse Paris, 1938, Baillière, édit.
- PAUNZ (L.). — Die experimentelle Erzeugung der Nephrosklerose durch Tyramin. *Zeitsch. f. d. ges. exper. Med. Berlin*, t. XCI, 1933, p. 424.
- Die therapeutische Wirkung der künstlichen Arterialisierung der Nierenrinde auf die experimentelle Tyraminnephrosklerose. *Zeitsch. f. d. ges. exper. Med. Berlin*, XCIV, 1934, p. 507-510.
- PELLISSIER (P.). — Tyrosine et tyrosamines ; réactions spécifiques ; méthodes de recherche. Importance biologique. Thèse Pharm. (Université), Nancy, 1913-1914, n° 36.

- PERREAU (P.). — Les anémies des néphrites chroniques azotémiques. Thèse Paris, 1937.
- PHILPOT (F. J.). — Some observations on oxydation of tyramine in liver. *Biochem. Journ.*, t. XXXI, juin 1937, p. 856-861.
- PITZORNO. — Effetti prodotti da sustanze adrenalinosimili sopra alcuni distretti vascolari. *Arch. intern. Pharmacod. et Thér.*, t. XLVII, 1934, p. 464-485.
- POCOULÉ. — L'histaminémie normale et pathologique. Thèse Paris, 1937.
- POLONOVSKI (M.) et LESPAGNOL (A.). — Eléments de Chimie organique et biologique, 1 vol. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1934.
- POZZI. — Contribution à l'étude de la tyrosine et de ses dérivés naturels. Thèse Lyon, 1934.
- PUGH (C. E. M.). — Oxydation des amines par les tissus animaux. *Biochem. Journ.*, t. XXXI, p. 2306.
- RAPER (H. S.). — The trypsinase-tyrosine reaction. V. production of 2-3-4-dihydroxyphenylalanine from tyrosine. *Biochem. Journ. London*, t. XX, 1926, p. 735-742.
- Tyrosinase-tyrosine reaction; production from tyrosine of 5.6-dihydroxyindole and 5.6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid, precursors of melanin. *Biochem. Journ. London*, t. XXI, 1927, p. 89-96.
- Die Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin. *Fermentforsch. Leipzig*, t. IX, 1927, p. 206-213.
- RAPER (H. S.) et WORMALL (A.). — The tyrosinase-tyrosine reaction. *Biochem. Journ. London*, t. XVII, 1923, p. 454-469.
- RIBADEAU-DUMAS (L.). — Exploration du foie et des fonctions hépatiques in *L'Exploration clinique médicale*, 1 vol. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1934, p. 779.
- ROBBERS (H.). — Tyramin als Hauptfaktor beim blossen Hochdruck. *Klin. Wochensch.*, t. XV, 7 mars 1936, p. 349.
- ROGER (H.). — Action du foie sur les poisons in *Traité de Physiologie normale et pathologique*. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1928, t. III, p. 190.
- Physiologie du foie. *Ibid.*, t. III.
- La fonction antitoxique du foie. *Paris méd.*, 21 mai 1938.
- RUST (F.). — Ueber die Kombinationswirkung von Tyramin und Strophantin auf intermediäre Stoffwechselvorgänge. *Diss.*, 1935, Münster.

- SANCTIS-MONALDI (DE) et ALMANI (R.). — L'indice tirosinico del sangue umano normale. *Atti Soc. ital. Urol.*, 1936, p. 460-464.
- SCHULER (W.), BERNHARDT (H.) et REINDEL (W.). — Die Tyraminbildung aus Tyrosin mit überlebenden Gewebesschnitten und deren Beziehung zur Adrenalin synthese. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. CCXLIII, 1936, p. 90-102.
- SCHWARTZ (A.) et RIEGERT (A.). — Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum et le plasma sanguins. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, séance du 10 juill. 1936, p. 219-223.
- SHAMBAUGH (N. F.), LEWIS (B.) et TOURTELLOTTE (D.). — Comparative studies of metabolism of amino-acids; phenylalanine and tyrosine. *Journ. Biol. Chem. Baltimore*, t. XCII, août 1931, p. 499-511.
- STEINMANN (J.). — Les étoiles vasculaires chez les cirrhotiques. *Rev. méd.-chir. Mal. du foie*, mars-avr. 1935, p. 149-161.
- STEWART (F. H.). — Bacterial change in mental disorder; bacterial digestion of tyrosine. *Journ. of mental Sc. London*, t. LXXIV, juill. 1928, p. 416-424.
- Bacterial digestion of tyrosine, tryptophane and histidine in mental diseases. *Journ. of mental Sc. London*, t. LXXV, janv. 1929, p. 53-63.
- TAINTER (M. L.). — The action of tyramine on the circulation and smooth muscle. *Journ. Pharmacol. and Exper. Ther. Baltimore*, t. XXX, 1926-1927, p. 163-184.
- TAINTER (M. L.) et CHANG (D. K.). — Antagonism of pressor action of tyramine by cocaine. *Ibid.*, t. XXX, janv. 1927, p. 193-207.
- THOMAS (P.). — Le dosage colorimétrique de la tyrosine et l'indice phénolique des protéiques. *Ann. Instit. Pasteur*, t. XXXVI, 1922, p. 253-272.
- TOURNADE (A.) et HAMET (R.). — Action de la tyramine sur l'adrenalino-sécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, 1933, p. 1473-1476.
- ULLMANN (A.). — Ueber Tyramin (p. oxyphenyläthylamin) als wirksamer Bestandteil der Droge Semina cardui Mariae (Stechdistelkörner). *Biochem. Zeitsch. Berlin*, t. CXXVIII, 1922, p. 402-406.

- VARAY (A.). — Travaux récents sur la fonction antitoxique du foie : le Yakriton. *Pr. méd.*, 30 déc. 1936.
- Etude pathogénique des œdèmes des hépatiques. Thèse Paris, 1937, Jouve, édit.
- VARELA (B.), MUNILLA (A.) et DICOMARCO (J.). — Modification du glutathion du sang et du foie dans les ictères. *C. R. Soc. Biol.*, t. III, 1932, p. 533.
- WEISS (M.). — Nachweiss und Bedeutung des Tyrosins im Harn. *Klin. Wochensch.*, t. XV, 11 avr. 1936, p. 521-522.
- WERLE et MENNICKEN. — Ueber die bildung von Tryptamin aus Tryptophan und Tyramin aus Tyrosin, durch Tierisches Gewebe. *Biochem. Zeitsch.*, t. CCXCI, 1937, p. 325-327.
- WOLF (H. J.) et LUDOLPH (K.). — Zur frage der blutdrucksteigernden Wirkung des Tyramins. *Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, t. CLXXXVI, 1937, p. 89-95.
- YAMAWAKI (H.). — Wirkung des Tetrahydro- -naphthylamins und des Tyramins auf den Kaninchendarm im Körper. *Mitteilungen a. d. med. Akad. zu Kioto*, t. XIV, 1935, p. 1280-1288.
- ZEYNEK (R.). — Ueber die Dastellung von Chlor- und Bromtyrosin und von den analogen Tyraminen. *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. CXIV, 1921, p. 275-285.
- ZUNZ. — *Eléments de Pharmacodynamie spéciale*, 2 vol. Masson et Cie, édit., Paris, 1932.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — <i>Introduction</i>	11
II. — <i>Vue générale des méthodes d'explorations de la fonction protéique du foie</i>	14
III. — <i>La Tyrosine</i>	26
Origine, répartition, transformation dans l'organisme....	26
IV. — <i>La Tyramine</i>	30
Propriétés physico-chimiques.....	30
Propriétés biologiques et pharmaco-dynamiques.....	32
Origine, synthèse. Formation dans l'organisme.....	40
Transformations et élimination de la tyramine dans l'organisme.....	46
La sulfo conjugaison hépatique. Son rôle dans le métabolisme de la tyramine.....	50
Identification et dosage.....	56
La Tyraminémie normale et pathologique.....	63
OBSERVATIONS CLINIQUES :	
V. — <i>Hépatites stabilisées ou bénignes</i>	68
Commentaires	83
VI. — <i>Hépatites graves</i>	88
Commentaires	117
VII. — <i>Comparaison du taux de tyraminémie avec les chiffres obtenus dans les liquides d'ascite</i>	120
<i>Les télangiectasies cutanées et viscérales des hépatiques. Rôle de la tyramine dans leur production</i>	122
<i>Tension artérielle et tyramine chez les cirrhotiques</i>	130
VIII. — <i>Affections hépatiques autres que les cirrhoses</i>	132
Commentaires	140
IX. — <i>Conclusions</i>	142
BIBLIOGRAPHIE.....	144

